Strasbourg 1974

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3
SYNTHESE ET PROPRIETES

par
Jean-Paul Schoeni
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

Mulhouse 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0014

THESE

présentée devant le

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

et à

L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR ES-SCIENCES

par
JEAN-PAUL SCHOENI
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3
SYNTHESE ET PROPRIETES

Soutenue le 29 novembre 1974
devant la Commission d'Examen

MM. G. SOLLADIE
J. STREITH
M. FRANCK-NEUMANN
Dr. H. Fritz
J. P. FLEURY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

MULHOUSE

Président : P. TAGLANG

Vice-Président : C. HELLER

Secrétaire Général : Y. LEBLANC

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, MAITRES DE RECHERCHE RESPONSABLES DES DOCTORATS ès-SCIENCES.

PROFESSEURS

P. TAGLANG	T	Physique
J.B. DONNET	TTP	Chimie Physique
R. WEY	TTP	Chimie
H. DANAN	PSC	Physique
J. STREITH	TTP	Chimie
J. MARTINET	TTP	Mathématiques (détaché au Ministère des affaires étrangères année 1973/74)
G. SCHIFFMANN	PSC	Mathématiques
J. FAURE	PSC	Chimie Physique
F. SCHMITT	PSC	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme C. WINTER	Physique
A. JAEGLE	Physique
A. KALT	Chimie Physique
R. LUTZ	Mathématiques

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES EN FONCTION à l'I.U.T.

G. PERNY	T	Physique appliquée
G. METZGER	PSC	Physique électronique
R. MANQUENOUILLE	M.	de Confér. Mathématiques appl.
B. LAVILLE SAINT MARTIN	M.	de Confér. Physique appliquée
R. STEIN	M.	de Confér. Physique électronique

MAITRES DE RECHERCHE

J. LAHAYE	MR	Physicochimie Atomique et Ionique
B. SIFFERT	MR	Cristallographie et Minéralogie

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

STRASBOURG

Président : Professeur G. OURISSON

Vice-Présidents : Professeur A. CHAUMONT
Professeur G. LAUSTRIAT

Secrétaire Général : G. KIEHL

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, DIRECTEURS ET MAITRES DE RECHERCHE des U.E.R. RESPONSABLES DES DOCTORATS ES-SCIENCES.

Doyens honoraires : A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, J.H. VIVIEN, G. MILLOT

Professeurs honoraires : P. DE BEAUCHAMP, L. BOISSELET, H. CARTAN, G. CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J. DENY, Ch. EHRESMANN, Mlle S. GILLET, A. HEE, R. HOCART, A. KIRRMANN, G. LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, A. MAILLARD, H.J. MARESQUELLE, L. NEEL, J. PARROD, Ch. SADRON F. TERROINE, H. VILLAT, H. WEISS, Et. WOLFF, J. YVON.

Maître de conférences honoraire : R. WEIL.

Professeurs :

J.	ROTHE	Physique du Globe
P.	LACROUTE	Astronomie
J.H.	VIVIEN	Zool. et Embryol. expérimentale
S.	GORODETZKY	Phys. Gén. et Physique Nucléaire
L.	SACKMANN	Mécanique des Fluides
M.	PEREY	Chimie Nucléaire
S.	GOLDSZTAUB	Minéralogie et Pétrographie
P.	JOLY	Biologie Générale
H.	BENOIT	Physicochimie macromoléculaire
P.	CUER	Physique générale et Phys. Corp.
G.	MILLOT	Géologie et Paléontologie
R.	LECOLAZET	Physique du Globe
H.	SAUCIER	Minéralogie
R.	ROHMER	Chimie Minérale
A.	GAGNIEU	Botanique
F.	STUTINSKY	Physiologie Générale
B.	WURTZ	Chimie Biologique
J.	BRENET	Electrochimie
J.P.	EBEL	Chimie Biologique
G.	OURISSON	Chimie
A.	COCHE	Physique Nucléaire
R.	CERF	Physique Générale
J.	FRENKEL	Mathématiques
A.	DELUZARCHE	Chimie
R.	ARMBRUSTER	Physique
A.	ROCHE	Physique du Globe

L. HIRTH	Microbiologie
A. FUCHS	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	Physique
P. MIALHE	Physiologie animale
Mme D. MAGNAC	Physique
M. DAUNE	Biophysique
J.P. ADLOFF	Chimie Nucléaire
D. BERNARD	Méthode math. de la Physique
E. DANIEL	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER	Physique
G. REEB	Topologie
J. WUCHER	Physique
Mme M. BRINI	Chimie
H. DURANTON	Botanique
R. WEISS	Chimie
P. FEDERLIN	Chimie
J.P. SCHWING	Chimie
M. SIESKIND	Physique
G. MONSONEGO	Physique Théorique
C. WIPPLER	Physicoch. des Hts Polymères industriels
G. WEILL	Physique
A. CLAUSS	Chimie
E. FOLLENIUS	Zoologie
J. LUCAS	Géologie
J.J. THIEBOLD	Biologie animale
G. GLAESER	Mathématiques
J.H. WEIL	Chimie Biologique
D. FOATA	Mathématiques
H. DANAN	Physique Atom. et Physique du Solide
X. FERNIQUE	Mathématiques
F. GAUTIER	Physique
G. SUTTER	Physique Electronique
V. AVANISSIAN	Analyse Supérieure
F. LACROUTE	Biologie Végétale
J.P. EBERHART	Minéralogie
J.M. LEHN	Chimie
Cl. ROBERT	Physique
F. BECKER	Physique mathématique
Fr. SCHALLER	Biologie Générale
Fr. GAULT	Chimie organique
M. GOUNOT	Botanique
J. DEHAND	Chimie Minérale
C. GODBILLON	Mathématiques
J. ROUX	Botanique
R. VOLTZ	Physique Théorique
A. MICHARD	Géologie
Y. BOULANGER	Chimie Biologique
J.J. RIEHL	Chimie
R. GERARD	Mathématiques
M. DAIRE	Chimie Phys. ind. et Sc. des Matériaux
G. DUNOYER de SEGONZAC	Géologie
J.P. JOUANOLOU	Mathématiques
Cl. DELLACHERIE	Mathématiques
Ph. RICHARD	Physiologie animale
J. FARAUT	Mathématiques
J.P. RAMIS	Mathématiques générales.

Professeurs associés :

A. BANDERET	E.A.H.P.
H. HAKEN	Physique
A.H.M. LEVELT	Mathématiques
O. LAUDAL	Mathématiques
R. MILNE	Microbiologie
LR. NARANAYAN	Chimie
C. VIRGILI	Géologie.

Professeurs Conventionnés :

V. HOENIG	Médecine
C. KIWIET de JONGE	Géographie

Maîtres de Conférences Conventionnés :

J.P. BAUER	Psychologie
P. CAHN	Psychologie
N. KONO	Mathématiques
A. TABOURET-KELLER	Psychologie

Maîtres de Conférences et Chargés d'Enseignement :

M. GROSMANN	Physique
Ph. ROPARTZ	Psycho-Physiologie
G. SOLLADIE	Chimie Organique
P. BENVENISTE	Physiologie végétale
D. VIAUD	Mathématiques
R. KIRSCH	Zoologie
J. SOMMER	Chimie appliquée
A. HINSCHBERGER	Chimie Physique
J. BROSSAS	Chimie Macromoléculaire
M. LEROY	Chimie
C. PESKINE	Mathématiques
M.J. SCHWING	Chimie Physique
J.Cl. BERNIER	Chimie Générale
J.J. FRIED	Mécanique des Fluides
J. LEITE-LOPEZ	Physique Nucl. & Corpusculaire

Maître de Conférences adjoint :

J. SITTLER	Géologie

Professeurs et Maîtres de Conférences du C.U.H.R.

P. TAGLANG	Physique
J.B. DONNET	Chimie Physique
R. WEY	Chimie
J. STREITH	Chimie
J. MARTINET	Mathématiques
G. SCHIFFMANN	Mathématiques

J.	FAURE	Chimie Physique
Fr.	SCHMITT	Physique
Chr.	WINTER	Physique
A.	JAEGLE	Physique
A.	KALT	Chimie Physique
R.	LUTZ	Mathématiques
J.	LAFAYE	MR Physicochimie atom. ionique
B.	SIFFERT	MR Cristallo. et Minéralogie

Professeurs et Maîtres de Conférences des I.U.T.:

STRASBOURG

Ch.	TANIELLIAN	Chimie
M.	GROSS	Chimie

MULHOUSE

G.	PERNY	Physique Appliquée
R.	MANQUENOUILLE	Mathématiques Appliquées
G.	METZGER	Electronique
B.	LAVILLE St-MARTIN	Physique Appliquée
R.	STEIN	Physique Electronique

Directeurs et Maîtres de Recherche :

J.F.	BIELLMANN	DR	Chimie
P.	BOUVEROT	DR	Physiol. respiratoire
P.	DEJOURS	DR	Physiol. respiratoire
A.	KNIPPER	DR	Phys. nucl. et corpus.
A.	KOVACS	DR	Physicochim. macromol.
J.	MARCHAL	DR	Physicochim. macromol.
P.A.	MEYER	DR	Mathématiques
A.J.P.	MEYER	DR	Physique
J.	MEYER	DR	Botanique
C.	MIALHE	DR	Physiologie
S.	NIKITINE	DR	Physique
A.	PETROVIC	DR	Médecine
P.	REMPP	DR	Physicochim. macromol.
A.	SKOULIOS	DR	Physicochim. macromol.
R.	WEIL	DR	Minéralogie
A.	ZUCKER	DR	Physique Théorique
F.	BECK	MR	Physique nucléaire
J.P.	BECK	MR	Physiologie
M.	BONHOMME	MR	Géologie
H.	BRAUN	MR	Physique corpusculaire
S.	CANDAU	MR	Physique
M.	CHAMPAGNE	MR	Biophysique
J.P.	COFFIN	MR	Phys. nucl. et corpus.
A.	CORET	MR	Physique
M.	CROISSIAUX	MR	Physique nucléaire
M.	DARTIGUENAVE	MR	Chimie Minérale
J.	DOUBINGER	MR	Géologie

S.	EL KOMOSS	MR	Physique
J.P.	VON ELLER	MR	Géologie
J.M.	FRANCK-NEUMANN	MR	Chimie organ. biol.
É.	FRANTA	MR	Physicochimie moléculaire
J.M.	FRIEDT	MR	Physicochim. atom? ionique
A.	FRIDMANN	MR	Physique corpusculaire
Y.	GALLOT	MR	Physique
J.B.	GRUN	MR	Physique
G.	KAUFFMANN	MR	Chimie
A.	LLORET	MR	Physique corpusculaire
Th.	MULLER	MR	Physique
G.	MUNSCHY	MR	Physique
M.	NAUCIEL-BLOCH	MR	Physique des Solides
M.	PATY	MR	Physique corpusculaire
R.	PFIRSCH	MR	Botanique
A.	PORTE	MR	Physiologie
J.	POUYET	MR	Biophysique
J.	RINGEISEN	MR	Physique
J.P.	ROTH	s/Dir. C.R.M.	Physicochim. macromol.
F.	SCHEIBLING	MR	Spectrométrie nucléaire
N.	SCHULTZ	MR	Physique nucléaire
P.	SIFFERT	MR	Phys. Rayon. & Electron. nucl.
Cl.	SITTLER	MR	Géologie
Cl.	STRAZIELLE	MR	Physicochim. macromol.
M.	SUFFERT	MR	Basses Energies
Y.	TARDY	MR	Géologie
R.	VAROQUI	MR	Physicochim. macromol.
A.	VEILLARD	MR	Chimie
A.	WAKSMANN	MR	Neurochimie
G.	WALTER	MR	Phys. rayon. & Electron? nucl.
J.P.	WENIGER	MR	Zoologie
J.	WITZ	MR	Biologie Cellulaire
R.	WOLFF	MR	Chimie
R.	ZANA	MR	Physicochim. macromol.
J.P.	ZILLINGER	MR	Physique

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A MES PARENTS

A MA SOEUR

AVANT - PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1970 à 1974 au Laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Que Monsieur le Professeur J.P. FLEURY, mon maître, qui a dirigé et encouragé mes travaux, veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt constant, la grande sollicitude et l'extrême patience avec lesquels il a toujours guidé mes recherches.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs les Membres du Jury d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie le CNRS, dont l'appui matériel a permis la réalisation de ce travail.

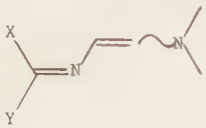
Je voudrais également remercier Monsieur le Docteur H. FRITZ, et les Etablissements CIBA-GEIGY pour la précieuse aide qu'ils m'ont apportée.

Je ne saurais manquer de rendre hommage à mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

Je voudrais enfin remercier tous ceux qui m'ont aidé dans l'accomplissement de ce travail en particulier Monsieur N. PEROL pour la détermination des spectres de RMN, Mesdames S. MARK et C. PONT pour la prise des spectres IR et UV, Monsieur G. KILLE pour d'intéressantes discussions, Madame M. SANNER pour sa patiente et soigneuse mise en page, ainsi que mes amis du Laboratoire de Monsieur le Professeur J.P. FLEURY.

INTRODUCTION

C'est à la suite de travaux sur l'O.paratoluènesulfonylisonitroso-malodinitrile que nous avons songé à étudier l'action des ènamines sur des dérivés de ce type. Nous avons alors réussi la synthèse d'une série d'amino-4 aza-2 dièmes-1,3, par substitution de l'azote sp^2 des oximes tosylées.



(X, Y = CN, COOR)

Ce squelette aza-2 diénique a été très peu étudié. Nous nous proposions alors d'examiner la stabilité configurationnelle et conformationnelle de ce système très conjugué qui porte en 1 un carbone malonique accepteur d'électrons et en 4 un groupe amino donneur.

D'autre part, nous comptions accéder facilement à de nouveaux hétérocycles entre autre par synthèse diénique. En réalité, il s'est avéré que les réactions de Diels-Alder sont pratiquement impossibles avec ces dérivés ; par contre au cours de ces essais de cycloaddition, nous avons observé la formation d'un isomère, qui s'est révélé être un dipôle-1,3 avec d'excellentes propriétés de cycloaddition et qui devait nous permettre d'accéder à une série de spirannes.

L'ensemble de ces travaux est présenté en cinq chapitres dont la rédaction a été pensée en fonction d'une publication ultérieure ; c'est pour ces raisons, et nous nous en excusons auprès du lecteur, que nous reprenons à 1 dans chaque chapitre la numérotation des formules ainsi que celle des références bibliographique :

- le premier chapitre est consacré à la synthèse et à la structure des amino-4 aza-2 dièmes-1,3. Il est présenté dans sa forme définitive qui est actuellement sous presse à Tetrahedron.

- le deuxième chapitre décrit l'action de divers nucléophiles conduisant à la synthèse de nouveaux hétérocycles.

- le troisième chapitre est consacré à la synthèse et à l'élucidation de la structure ylure d'azométhine d'un isomère d'aza-2 diène.

- le quatrième chapitre rapporte les propriétés de cycloaddition dipolaire-1,3 de cet ylure vis-à-vis de quelques alcènes et de l'acétylène dicarboxylate de méthyle.

- dans le dernier chapitre (V) nous donnons deux exemples d'attaque électrophile sur des amino-4 aza-2 diènes-1,3 ouvrant la voie à de nouvelles synthèses originales.

CHAPITRE I

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3.

AZA-2 DIENES-1,3.

I. SYNTHESE ET STRUCTURE D'AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3.

par Jean-Paul SCHOENI et Jean-Pierre FLEURY

Laboratoire de Chimie Organique Générale *
Ecole Supérieure de Chimie - 68093 MULHOUSE CEDEX

Manuscrit reçu le

RESUME

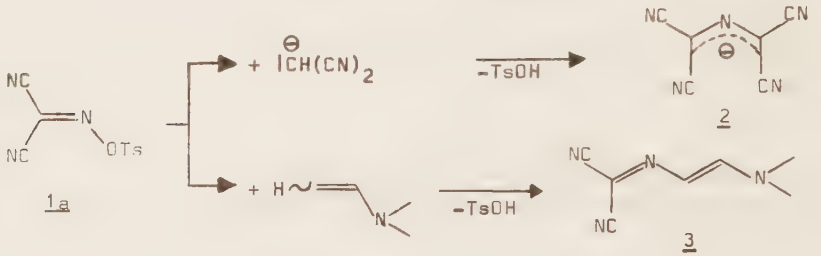
L'action des ènamines sur les dérivés isonitrosomaloniques tosylés conduit par substitution du groupe tosyloxy à des amino-4 aza-2 dièmes-1,3 substitués. Les limites de la réaction ont été examinées avec les diesters, les nitrile-esters et les dinitriles maloniques d'une part, des ènamines acycliques ou cyclaniques d'autre part.

La structure et la stabilité configurationnelle (respectivement conformationnelle) des amino-4 aza-2 dièmes-1,3 ont été examinées. On a pu mettre en évidence une rotation restreinte de la liaison C_4-N, une rotation rapide de la liaison C_3-C_4 et la stabilité configurationnelle de la liaison azométhinique.

---

* Laboratoire Associé au CNRS, N° 135.

Au cours de travaux sur le caractère électrophile ambivalent de l'O-p.toluènesulfonyl-isonitrosomalodinitrile 1a (appelé dans la suite OTMD), l'un d'entre nous (1) a constaté la réactivité particulière de certains nucléophiles mous susceptibles de se substituer au reste tosyloxy de l'azométhine. C'est ainsi que l'anion malodinitrile réagit sur l'OTMD pour fournir l'ion tétracyano-1,1,3,3 aza-2 propénure 2 (2).



Nous avons donc pensé exploiter ce nouveau type de substitution sur un atome d'azote sp^2 en opposant à l'OTMD d'autres nucléophiles mous, par exemple des ènamines : de cette confrontation nous attendions un squelette amino-4 dicyano-1,1 aza-2 diène-1,3 3.

Les voies d'accès à des aza-2 diènes-1,3 sont rares ; la méthode la plus récemment décrite (3) consiste à déshydrogéner par la N-bromosuccinimide une azométhine trifluorométhylée. Dans cette même référence, on trouvera également un résumé bibliographique plus complet sur les synthèses connues de ces structures. L'introduction d'un groupement dicyanométhylèneamino dans une ènamine représentait donc à priori une voie d'accès nouvelle et commode. Par ailleurs, la polyfonctionnalité du squelette 3 laissait présager une réactivité susceptible de nous fournir des systèmes hétérocycliques variés.

Dans ce premier article, nous décrivons les résultats obtenus dans la synthèse d'aza-2 diènes-1,3 du type 3 et la stéréochimie de ces dérivés.

.../...

I - Synthèse d'aza-2 diènes-1,3. Conditions opératoires. Limites de la réaction. Mécanisme.

Nous avons rassemblé dans le tableau I l'ensemble des aza-2 diènes-1,3 9 à 14 qui ont été obtenus par action de différentes oximes tosylées 1a à 1d sur les ènamines 4 à 8.

La réaction est réalisée par addition d'une solution sèche (éther, chlorure de méthylène ou chloroforme) de l'ènamine à une solution de l'oxime tosylée. Si l'on engage les réactifs mole à mole, on ajoute un équivalent de pyridine qui fixe l'acide p.toluènesulfonique formé. Mais on peut éviter l'utilisation de pyridine en engageant un excès (>2 équivalents) d'ènamine. La température de réaction se situe entre -10° et +60° en fonction de la réactivité de l'ènamine et de l'oxime. On trouvera au tableau IV (partie expérimentale) toutes les données concernant les conditions opératoires et les rendements de ces opérations.

En ce qui concerne les limites de la réaction, on peut remarquer ce qui suit :

- parmi les oximes tosylées engagées, le dinitrile 1a se révèle le plus réactif et l'azadiène est souvent obtenu à température inférieure à 0°. Les nitrile-esters 1b et 1c occupent une position intermédiaire et le diester 1d ne réagit qu'avec des ènamines particulières (base de Fischer 8a par exemple) et à des températures plus élevées.

- pour les ènamines, la condition nécessaire est la présence d'un hydrogène en β du groupe amino. Leur réactivité dépend d'une part de la basicité et par conséquent de la délocalisation du doublet libre (4,5) de l'azote ènaminique : les pyrrolidino-ènamines sont plus réactives que leurs analogues pipéridino et morpholino. Les deux autres substituants en α et β de l'ènamine jouent également un rôle important, soit par leur effet d'encombrement, soit par leur influence sur le caractère nucléophile du carbone β. Ainsi des substituants carboéthoxy

.../...

1	X	Y
1a	CN	CN
1b	CN	COOEt
1c	CN	COOMe
1d	COOMe	COOMe

6	n	-N<
6a	3	mor
6b	3	dma
6c	4	mor
6d	4	pip
6e	4	dma

4	R	R'	-N<
4a	Et	H	mor
4b	Et	H	py
4c	n.C_3H_7	H	pip
4d	n.C_5H_{11}	H	mor
4e	Et	H	dma
4f	COMe	Me	py
4g	COOEt	Me	mor
4h	H	Ø	py
4i	H	Ø	mor
4j	H	Ø	dma
4k	Me	Ø	mor
4l	H	i.C_3H_7	dma
4m	H	t.C_4H_9	dma
4n	COOEt	Me	py
4o	Me	Et	py

5	-N<
5a	dma
5b	mor

13	Y
13a	CN
13b	COOMe

14	X	Y	Z
14a	CN	CN	$C(CH_3)_2$
14b	CN	COOMe	$C(CH_3)_2$
14c	COOMe	COOMe	$C(CH_3)_2$
14d	CN	COOMe	S
14e	COOMe	COOMe	S

9 et 10	Y	R	R'	-N<
9a	COOEt	Et	H	mor
9b	COOEt	Et	H	py
9c	COOEt	n.C_3H_7	H	pip
9d	COOEt	n.C_5H_{11}	H	mor
9e	COOMe	Et	H	dma
9f	CN	COMe	Me	py
9g	CN	COOEt	Me	mor
9h	COOEt	Et	H	dma
10a	COOEt	H	Ø	py
10b	COOEt	H	Ø	mor
10c	COOMe	H	Ø	mor
10d	CN	H	Ø	mor
10e	CN	H	Ø	dma
10f	COOMe	H	Ø	dma
10g	COOMe	CH_3	Ø	mor
10h	CN	CH_3	Ø	mor
10i	COOMe	H	i.C_3H_7	dma
10j	COOMe	H	t.C_4H_9	dma
10k	CN	COOEt	Me	py
10l	COOMe	Me	Et	py
10m	CN	Me	Et	py

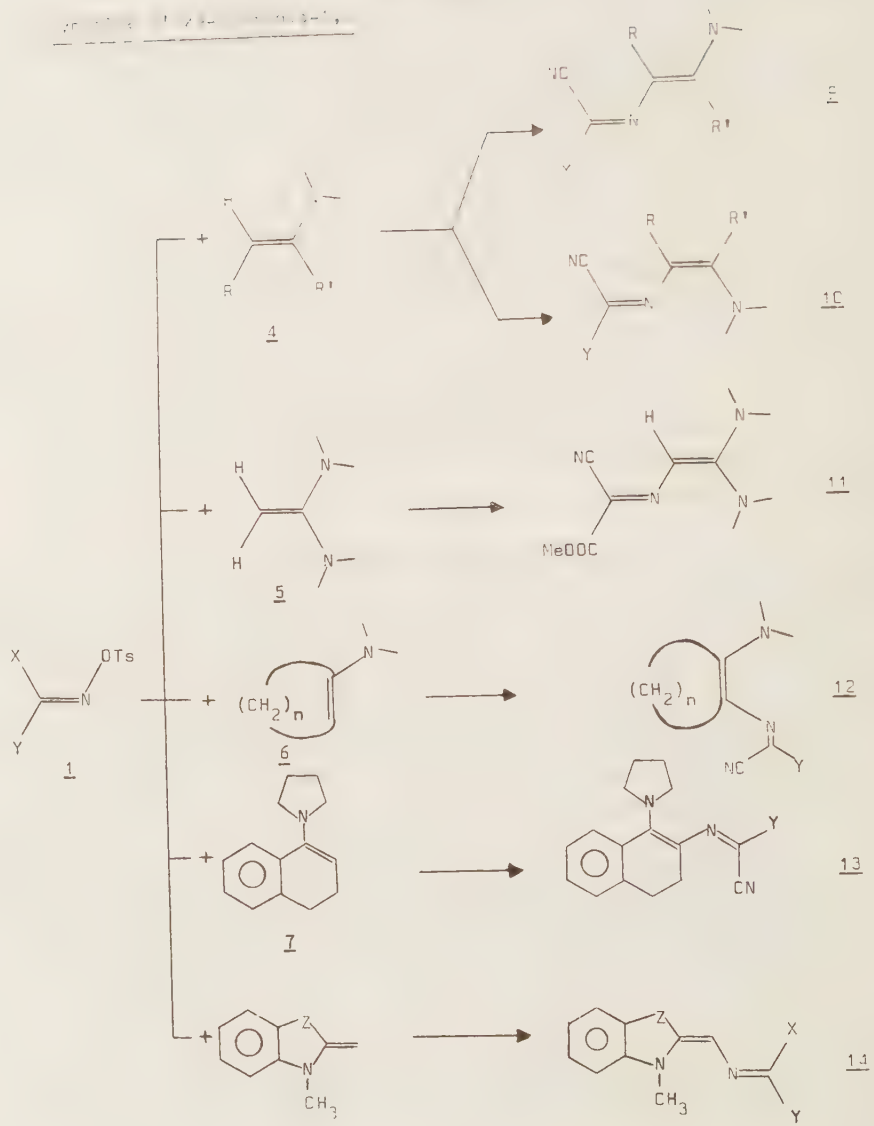
8	Z
8a	$C(CH_3)_2$
8b	S

11	-N<
11a	dma
11b	mor

12	Y	n	-N<
12a	COOMe	3	mor
12b	CN	3	mor
12c	CN	3	dma
12d	COOMe	3	dma
12e	COOMe	4	mor
12f	CN	4	mor
12g	COOEt	4	pip
12h	CN	4	pip
12i	CN	4	dma
12j	COOMe	4	dma

Ts = p-CH_3-C_6H_4-SO_2- ; mor = morpholino, pip = pipéridino,

dma = diméthylamino, py = pyrrolidino.

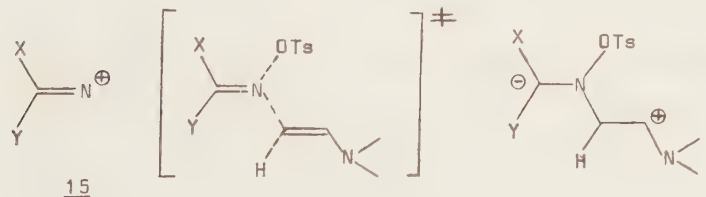


8

ou carbonyle en β (4f, 4g ou 4n) diminuent la réactivité. D'une manière générale l'aptitude à la réaction avec des oximes tosylées peut être évaluée par le déplacement chimique du proton en β : des ènamines dont le proton vinylique en β a un déplacement chimique supérieur à 5 ppm ne réagissent que très difficilement. Ainsi le β-pipéridinostyrène (δ du proton en β de l'azote = 5,15) ne réagit avec aucune des oximes tosylées alors que l'ènamine 4i (δ des protons en β = 3,8 et 3,85 ppm) réagit avec le cyanester 1c à -10°.

Compte tenu des restrictions qui précèdent, la formation d'aza-2 dièmes-1,3 est une réaction très générale : nous avons pu faire réagir des ènamines aliphatiques (4a à 4e, 4k et 4o) à configuration E, des cétoènamines (4e) et ènaminoesters (4g et 4n), des diaminoéthylènes 5, des ènamines cyclaniques à azote extracyclique 6 et 7, des ènamines cycliques à azote endocyclique et double liaison extracyclique 8.

En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, on peut à priori envisager trois mécanismes : une substitution en deux étapes du type monomoléculaire avec un intermédiaire nitrénium 15, une substitution en une étape du type bimoléculaire avec un état de transition voisin de 16 ou une réaction d'addition-élimination avec un intermédiaire dipolaire 17.

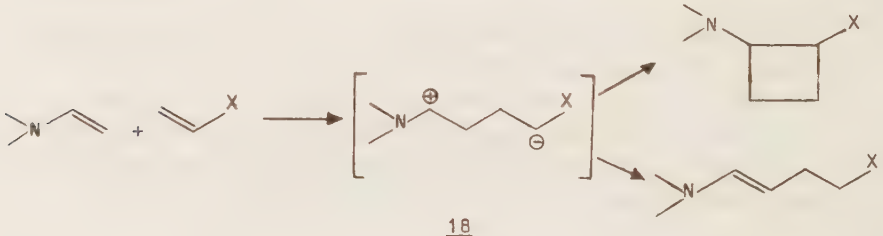


15 16 17

.../...

Nous avons étudié la cinétique de la réaction de l'ènamine 4k sur l'oxime 1c, en suivant la formation de l'azadiène 10g par spectrophotométrie ultra-violette. On constate un ordre global deux par rapport aux réactifs avec une constante de vitesse $k.10^4 = 2,01 \pm 0,05$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$

On peut donc exclure la substitution en deux étapes avec formation lente d'un cation nitrénium 15. Mais on ne peut trancher entre la substitution bimoléculaire du type 16 ou l'addition-élimination du type 17. En faveur de cette dernière hypothèse on peut citer l'analogie formelle entre cette réaction et celle des ènamines sur les systèmes non saturés appauvris en électrons (6,7). On admet dans ces cas un intermédiaire dipolaire 18, qui évolue vers un dérivé cyclobutanique ou un produit de Michael. L'intermédiaire dipolaire 17 serait très analogue, mais a la possibilité d'éliminer l'acide p.toluènesulfonique et de fournir ainsi un système non saturé stabilisé.



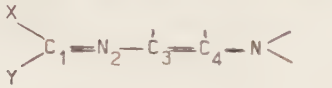
18

II - Configuration (conformation) des amino-4 aza-2 diènes-1,3.

La conjugaison existant dans une structure 19 entre le substituant amino en 4 à caractère donneur et le groupement accepteur = CXY laisse entrevoir une rotation restreinte sur certaines liaisons simples (C_4-N et N_2-C_3) et une stabilité configurationnelle amoindrie sur les liaisons doubles (C_3-C_4 et C_1-N_2). Certains des azadiènes 9 à 14 ont été

.../...

préparés en vue de cette étude ; nous arrivons aux



19 (X et Y = CN, COOR)

conclusions suivantes :

1) Rotation restreinte au niveau de la liaison C_4-N.

Les diméthylamino-4 aza-2 dienes-1,3 linéaires 9e, 10e et 10i ou cyclaniques 12c, 12d, 12i et 12j ont été examinés en RMN à différentes températures. A température élevée, on constate un signal unique pour les 6 protons du groupe diméthylamino, à basse température par contre deux signaux d'intensité égale. L'intensité 1/1 des deux signaux indique que la rotation restreinte observée est bien celle correspondant à la liaison C_4-N.

Nous résumons dans le tableau II les différents résultats de cette étude à température variable. On constate une rotation fortement restreinte avec des énergies d'activation supérieures à 12 kcal/mole. Les valeurs les plus élevées sont obtenues avec les dérivés dicyanés, qui semblent nettement plus conjugués que les nitrile-esters correspondants (comparaison 12i et 12j respectivement 12c et 12d). La conjugaison est également plus accentuée dans les dérivés cyclopenténiques par rapport aux dérivés cyclohexéniques (comparaison 12d et 12j). Cette constatation rejoint celle d'autres auteurs qui ont comparé des ènamines dérivées de ces deux cycles (5).

.../...

TABLEAU II

Rotation restreinte (liaison C_4-N) dans les diméthylamino-4 aza-2 diènes-1,3.

	$\Delta\nu$ a) (en Hz)	kc b) (en sec^{-1})	Tc c) (°C)	$\Delta G_c^{\ddagger}$ kcal/mole
9e	15	33,4	-3°	14,0
10e	15	33,4	54°	16,9
10i	6	13,3	-35°	12,6
12c	19	-	>100°	>19,0
12d	18	40,0	80°	18,3
12i	7	13,2	0°	14,3
12j	5	11	-20°	13,6

a) $\Delta\nu$ = différence de déplacement chimique entre les deux signaux du groupe diméthylamino (solvant $CDCl_3$,

b) kc = constante de vitesse à la coalescence

c) Tc = température de coalescence.

2) Liaison C_3-C_4.

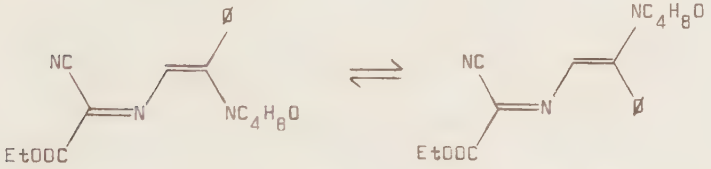
Nous mentionnons d'abord des données obtenues par absorption IR sur des azadiènes à l'état solide. On constate que les dérivés 12e à 12j et 13, qui ont une configuration Z certaine au niveau C_3-C_4, présentent une bande d'absorption inférieure à 1590cm^{-1}. Parmi les azadiènes linéaires, nous avons isolé des dérivés ayant une absorption analogue et pour lesquels nous proposons une configuration Z 10. D'autres dérivés linéaires présentent une absorption supérieure à 1610cm^{-1} et nous proposons pour ces derniers une configuration E 9. Cette attribution est en général en accord avec

.../...

l'encombrement que présentent les différents substituants de la double liaison et sera confirmée par les résultats obtenus par effet NOE.

Pour les azadiènes en solution, nous possédons les données suivantes :

- le spectre RMN de l'isomère 10b (structure Z à l'état solide) présente en solution chloroformique à 37° un dédoublement des pics d'absorption (deux protons vinyliques, deux massifs morpholino, deux signaux C_2H_5). Nous attribuons ce dédoublement à la présence de deux isomères 10b et 10b', dont l'interconversion est lente à l'échelle RMN, mais suffisamment rapide pour permettre l'équilibration des deux isomères.

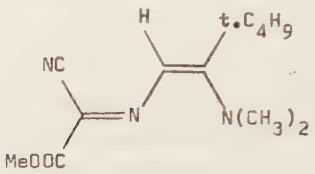


10b 10b'

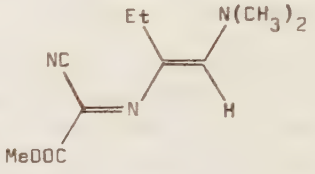
Leurs proportions varient avec la nature du solvant : 45/55 dans $CDCl_3$, 35/65 dans C_6D_6. Dans le diméthylsulfoxyde ou en présence d'acide trifluoracétique, on n'observe plus qu'un seul signal, ce qui peut s'interpréter, en particulier dans le cas du milieu acide, par une isomérisation plus rapide. Les limites de solubilité ne nous ont pas permis d'approfondir ce problème.

- pour l'isomère 10j, nous observons un effet NOE par irradiation du groupement tertiobutyle (augmentation d'intensité de l'hydrogène vinylique en β de 25%, mesuré par rapport à -COOMe), alors qu'un seul isomère apparaît en RMN. Ceci indique une configuration préférentielle Z en solution (comme sur le solide), sans que l'on puisse conclure sur la vitesse d'isomérisation. Celle-ci peut être élevée sans que l'effet NOE ne disparaisse.

- par contre aucun effet NOE n'est observé sur le dérivé 9e par irradiation du $-CH_2$ et observation du proton vinylique en α (configuration préférentielle E en solution comme à l'état solide).



10j



9e

- pour le dérivé 11a, on ne constate dans le domaine possible de température (-60° à +40°) qu'un seul signal RMN pour les quatre méthyles des groupes diméthylamino. Ceci indique qu'à l'échelle RMN la rotation est rapide à la fois pour la liaison C_4-N et la liaison C_3-C_4. Vraisemblablement l'empêchement stérique entre les groupes diméthylamino dans une structure plane amoindrit le caractère double de la liaison C_4-N; mais la contribution à la mésomérie des deux azotes est cependant suffisante pour permettre la rotation au niveau de la liaison C_3-C_4.
- pour d'autres dérivés (9e, 10g, 10e, 10j, 10i) on n'observe en RMN dans l'intervalle de température -60° à +100° que des signaux uniques (un seul isomère observé en solution).

L'ensemble de ces observations montre que l'isomérisation au niveau de la double liaison C_3-C_4 est relativement aisée, quelquefois même observable à l'échelle RMN. Mais pour la majorité des aza-2 diènes décrits au tableau I, la différence d'énergie libre entre les isomères Z et E est suffisante pour que l'on n'observe qu'un seul des deux en solution et à l'état solide.

3) Liaison N_2-C_3.

Nous n'avons pas de données expérimentales concernant la liaison N_2-C_3 qui peut conduire par rotation à une

conformation s-cis ou s-trans. Toutefois, on constate sur des modèles moléculaires un très fort empêchement stérique dans la configuration s-cis, et nous adopterons en général une conformation préférentielle s-trans.

4) Liaison C_1-N_2.

Les seuls dérivés accessibles à une telle étude sont les azadiènes 14c et 14e qui présentent à l'état solide une configuration Z au niveau C_3-C_4 et qui ont été étudiés en solution par RMN. On observe de 37° à 150° deux signaux méthoxy d'intensité égale. On en conclue que la liaison azométhinique C_1-N_2 est stable du point de vue de sa configuration.

On peut admettre une stabilité analogue de l'ensemble des azadiènes nitrile-esters. Mais on sait par ailleurs (8) que le groupement nitrile se place toujours en position syn par rapport au substituant de l'azote azométhinique. Nous attribuons donc aux dérivés cyan-esters 9 à 14 une position syn du groupe nitrile par rapport à la liaison N_2-C_3.

III - Propriétés physiques

Les azadiènes 9 à 14 sont des solides colorés, bien cristallisés, stables à la chaleur du moins jusqu'à leur température de fusion. Mais certains d'entre eux sont très sensibles à l'humidité et s'altèrent dans le temps. En général ils sont insolubles ou peu solubles dans l'eau et les alcools, mais solubles dans l'acétone et les solvants chlorés.

Nous avons rassemblé dans le tableau IV quelques données concernant les propriétés physiques et spectrales de ces dérivés ; nous y ajouterons les commentaires suivants :

- en IR les absorptions νC≡N sont intenses et situées entre 2170 et 2220cm^{-1} ; cette position confirme la conjugaison du système. L'absorption νC=O des esters se situe entre 1670 et 1730cm^{-1} avec une conjugaison très variable. Dans

.../...

TABLEAU IV

Amino-4 aza-2 diène-1,3

	Formule brute (1)	Conditions de la réaction						IR (cm^{-1})			RMN, 37°	
		temps °C	temps (h)	solv. (4)	Rdt (2)	cristal. (3)	F °C	C≡N	C=C	C=O (ester)	solv. (5)	δ (ppm) (6)
9a	$C_{13}H_{19}N_3O_3$	0°	6h	a	53%	a	127-128	2190	1615	1680	a	6,55(s,1H,HC=)
9b	$C_{13}H_{19}N_3O_2$	0°	6h	a	60%	a	110	2200	1610	1675	a	6,9 (s,1H,HC=)
9c	$C_{15}H_{23}N_3O_2$	0°	6h	a	50%	a	106	2180	1610	1670	a	6,65(s,1H,HC=)
9d	$C_{16}H_{25}N_3O_3$	0°	6h	a	55%	a	114	2200	1620	1695	a	6,45(s,1H,HC=)
9e	$C_{10}H_{15}N_3O_2$	0°	6h	a	60%	b	107-108	2180	1630	1680	a	6,6 (s,1H,HC=)
9f	$C_{12}H_{14}N_4O$	25°	24h	b	35%	f	160	2200 2175	1620		a	2,3 (s,3H,CH_3C=)
9g	$C_{13}H_{16}N_4O_3$	25°	24h	b	30%	d	143	2175 2200	1640	1710	a	2,5 (s,3H,CH_3C=)
9h	$C_{11}H_{17}N_3O_2$	0°	6h	a	40%	d	122	2190	1625	1675	a	6,7 (s,1H,HC=)
10a	$C_{17}H_{19}N_3O_2$	-10°	2h	a	95%	d	170-172	2200	1560	1680	b	6,9 (s,1H,HC=)
10b	$C_{17}H_{19}N_3O_3$	25°	10h	b	72%	d	148-149		1560	1720	a	6,55 et 7,0 (s,1H,HC=de 10b et 10b')
10c	$C_{16}H_{17}N_3O_3$	25°	10h	b	70%	a	154-156	2180	1560	1725	a	6,65 et 7,2 (s,1H,HC=de 10c et 10c')
10d	$C_{15}H_{14}N_4O$	25°	8h	b	75%	a	146-147	2210 2190	1550		a	7,2(s,1H,HC=)
10e	$C_{13}H_{12}N_4$	25°	6h	a	76%	a	164-166	2220 2200	1570		a	2,8 et 3,2 (2s,6H,dma)
10f	$C_{14}H_{15}N_3O_2$	25°	12h	a	70%	c	126-128	2160	1570	1710	a	3,2(s,6H,dma)
10g	$C_{17}H_{19}N_3O_3$	25°	12h	b	65%	a	141	2200	1550	1695	a	2,0(s,3H,CH_3C=)
10h	$C_{16}H_{16}N_4O$	0°	6h	b	80%	a	138-140	2180 2200	1550		a	1,9(s,3H,CH_3C=)
10i	$C_{11}H_{17}N_3O_2$	25°	12h	a	70%	b	113-114	2190	1570	1680	a	3,2(s,6H,dma)
10j	$C_{12}H_{19}N_3O_2$	25°	12h	a	70%	e	104-106	2200	1560	1690	a	3,2(s,6H,dma)
10k	$C_{13}H_{16}N_4O_2$	25°	16h	b	35%	d	116	2180 2220	1580	1725	a	2,3(s,3H,CH_3C=)
10l	$C_{12}H_{19}N_3O_2$	0°	6h	a	60%	e	130	2210	1580	1690	a	2,35(s,3H,CH_3C=)
10m	$C_{11}H_{16}N_4$	-10°	6h	a	85%	c	112	2230 2200	1590		a	2,3(s,3H,CH_3C=)
11a	$C_{10}H_{16}N_4O_2$	-10°	12h	b	35%	c	173-175	2175	1590	1670	a	3,0(s,12H,2dma)
11b	$C_{14}H_{20}N_4O_4$	0°	12h	b	30%	c	167-169	2180	1550	1710	a	6,55(s,1H,HC=)
12a	$C_{14}H_{19}N_3O_3$	0°	6h	a	86%	a	181	2190	1600	1680	a	4,2 et 3,8 (m,8H,mor)
12b	$C_{12}H_{14}N_4O$	-10°	4h	a	90%	d	157-158	2200 2175	1605		c	3,2 et 4 (2t,8H,mor)
12c	$C_{10}H_{12}N_4$	0°	6h	a	70%	d	144-146	2200 2150	1620		a	3,25 et 3,6 (2s,6H,dma)
12d	$C_{11}H_{15}N_3O_2$	25°	6h	a	65%	a	175-176	2160	1615	1665	a	3,25 et 3,7 (2s,6H,dma)
12e	$C_{14}H_{19}N_3O_3$	25°	6h	a	60%	c	147-148	2175	1560	1690	a	3,85(1s,8H,mor)
12f	$C_{13}H_{16}N_4O$	-10°	4h	a	80%	c	152-153	2200 2175	1575		a	3,8 (1s,8H,mor)
12g	$C_{16}H_{23}N_3O_2$	25°	6h	a	65%	b	100-101	2180	1560	1670	a	3,7(m,4H,pip)
12h	$C_{14}H_{16}N_4$	-10°	4h	a	89%	a	127-129	2200 2175	1575		a	3,8(m,4H,pip)
12i	$C_{11}H_{14}N_4$	0°	4h	a	70%	c	120-121	2190 2160	1585		a	3,3(1s,6H,dma)
12j	$C_{12}H_{17}N_3O_2$	25°	6h	a	60%	a	123-124	2175	1580	1680	a	3,35(1s,6H,dma)
13a	$C_{17}H_{16}N_4$	-10°	4h	a	75%	c	126	2170 2140	1560		a	4,0(m,4H,py)
13b	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	0°	6h	a	62%	c	112	2170	1560	1695	a	4,1(m,4H,py)
14a	$C_{13}H_{14}N_4$	0°	6h	b	80%	c	238-240	2200 2180	1560		b	3,55(1s,3H,N-CH_3)
14b	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	25°	6h	b	75%	a	196-198	2190	1570	1720	b	3,5(1s,3H,N-CH_3)
14c	$C_{17}H_{20}N_2O_4$	reflux	12h	c	55%	c	165-166		1590	1730 1705	b	3,8 et 3,85 (2s,6H,OMe)
14d	$C_{13}H_{11}N_3O_2S$	-10°	4h	b	81%	c	241	2200	1550	1710	b	3,7(s,3H,N-CH_3)
14e	$C_{14}H_{14}N_2O_4S$	reflux	4h	c	60%	a	170		1575	1720 1725	b	3,8 et 3,9 (2s,6H,OMe)

1) les analyses C,H,N ont été faites sur tous les dérivés et concordent avec les formules brutes citées.

2) Rendement en % molaire par rapport à l'oxime engagée.

3) Solvant de cristallisation : a : ligroïne/CCl_4, b : ligroïne/CH_2Cl_2, c : méthanol, d : alcool absolu, e : ligroïne moyenne, f : CH_3COOEt

4) Solvant de réaction : a : éther, b : CH_2Cl_2, c : $CHCl_3$

5) Solvant de RMN : a : $CDCl_3$, b : DMSO, c : acétone-d_6

la région 1600cm^{-1} la bande intense de fréquence inférieure à 1590cm^{-1} est attribuée à une ν C=C de configuration Z (dérivés 10), la bande située à une fréquence supérieure à 1610cm^{-1} à une ν C=C de configuration E (dérivés 9). La fréquence élevée à laquelle absorbe cette double liaison très conjuguée et les variations observées en fonction de la configuration E ou Z sont vraisemblablement dues à des couplages avec les liaisons C=N voisines. Mais la nature du cycle joue également un rôle (dérivés cyclopenténiques 12a à 12d de configuration Z, mais absorbant vers 1600cm^{-1}).

- en RMN le substituant morpholino se présente soit sous forme d'un double triplet (3,75 et 4 ppm par ex. pour 9d) ou d'un massif unique aux environs de 3,9ppm, quand l'azote morpholino est très conjugué. On trouvera par ailleurs au tableau IV quelques pics caractéristiques.

- les azadiènes préparés absorbent dans la région 450nm avec un coefficient d'absorption moléculaire élevé. Nous résumons au tableau III quelques valeurs caractéristiques. Dans la série 14a à 14c, on remarque le déplacement bathochrome quand on passe du diester au nitrile-ester et au dinitrile. Les substituants de la liaison C_3-C_4 jouent également un rôle important sur la position du maximum et sur le coefficient d'absorption.

TABLEAU III

Absorption U.V. de quelques amino-4 aza-2 diènes-1,3

N°	solvant	λ max(nm)	ε
14a	C_2H_5OH 96°	463	58200
14b	"	458	57000
14c	"	433	42300
9h	"	440	37000
10b	"	423	38600
10g	"	463	37800
12e	"	452	27000
12f	CH_2Cl_2	458	41800
12k	C_2H_5OH 96°	450	48900

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés en tube capillaire (appareil Büchi) et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A 60 A ou T 60 (température 37°, déplacement chimique en ppm par rapport à une référence interne TMS). Les spectres IR ont été pris sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 21, sur les produits solides dispersés dans une pastille KBr. Les spectres UV ont été déterminés sur un appareil Cary 15. Les microanalyses, effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, division de Strasbourg, sont conformes aux résultats attendus (à 1% près pour le carbone et l'azote, à 2% près pour l'hydrogène) pour les formules brutes figurant au tableau IV.

1) Produits de départ

Les oximes tosylées 1a à 1d ont été préparées selon la méthode de Biehler (8). Les ènamines utilisées sont décrites dans les références suivantes : 9 et 10 (pour les ènamines 4a, 4b, 4c, 4d, 6a, 6c et 6d), 11 (pour 4h), 12 (pour 4f), 13 (pour 4g et 4n), 14 (pour 4j, 4l, 4m et 7), 15 (pour 5a), 16 (pour 4i et 4k), 17 (pour 4e), 18 (pour 6b et 6e), 19 (pour 4o).

2) Préparation des azadiènes

Dans un ballon à 4 cols muni d'un tube à $CaCl_2$, d'une ampoule à brome, d'un agitateur et d'une arrivée d'azote on place 2,96g (0,01 mole) de cyanester 1b et 0,8g (0,011 mole) de pyridine sèche dans 100cm^3 d'éther sec. On refroidit à 0° et ajoute lentement 1,7g d'ènamine 4a dans 25cm^3 d'éther sec. On laisse réagir pendant 12 heures. L'azadiène précipite, en fin de réaction on complète la précipitation par addition d'un peu de heptane. On filtre, lave à l'eau sur le filtre (élimination des sels de pyridine) et sèche l'azadiène 9a au dessicateur sous pression réduite et recristallise dans un mélange ligroïne/CCl_4.

Dans certains cas, on préfèrera travailler dans le chlorure de méthylène. Le mode opératoire est semblable, mais en fin de réaction l'azadiène ne précipite pas dans le milieu. On lave alors la solution d'azadiène à l'eau, décante et sèche la phase

organique. L'azadiène est récupéré par évaporation du chlorure de méthylène et recristallisé dans les conditions habituelles.

Pour les azadiènes 9f, 9g, 10k, 12e, 12g et 12j, l'addition de pyridine conduit à des isomérisations du produit de réaction. On engage alors pour 0,01 mole d'oxime tosylée 1 0,02 mole d'ènamine tout en gardant le même mode opératoire que ci-dessus.

On trouvera dans le tableau IV toutes les indications utiles pour la préparation des azadiènes selon ce schéma général.

3) Les constantes de vitesse kc et les enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^{\neq}$ ont été déterminées par la méthode de la coalescence des deux signaux du groupe diméthylamino. Nous avons utilisé les équations (20) $\Delta G_c^{\neq} = 4{,}57.Tc.(10{,}32 + \log Tc - \log kc)$ et $kc = \pi.\Delta\nu/\sqrt{2}$. Les expériences à température variable ont été effectuées sur un appareil Varian A 60 A. La température de coalescence est déterminée à $\pm$ 5°, l'erreur sur les énergies d'activation est de l'ordre de $\pm$ 0,4 kcal/mole.

4) Les opérations d'effet Overhauser ont été effectuées sur un appareil Varian T 60.

5) La cinétique de formation de l'azadiène 10g a été suivie par mesure de la densité optique (λ max = 465nm, ε = 35200 dans CH_2Cl_2) d'une solution contenant a mole/l d'ènamine 4k, d'oxime tosylée 1c et de triéthylamine. Si x est la concentration en azadiène 10g, on doit obtenir pour une réaction d'ordre global deux, une loi cinétique de la forme $1/(a-x) = k.t + 1/a$. Le tableau V résume les résultats obtenus.

La valeur de k a été obtenue en ajustant les mesures par la méthode des moindres carrés appliquée à la fonction $\frac{1}{a-x} - \frac{1}{a} = kt$.

TABLEAU V

Etude cinétique de la réaction 1c + 4k ⟶ 10g*

t (en s)	D	x (mole/l)	$\frac{1}{a-x}$	$\frac{1}{a-x} - \frac{1}{a}$	$k.10^4$ ($l.mole^{-1}.s^{-1}$)
3600	0,200	0,057	4,10	0,77	
7200	0,370	0,105	5,12	1,79	
10800	0,440	0,125	5,71	2,38	
16500	0,515	0,146	6,50	3,17	2,01 ± 0,05
21600	0,600	0,171	7,75	4,42	
25200	0,630	0,179	8,25	4,92	

* concentration initiale en 1c, 4k et triéthylamine = a = 0,3 mole/l, D = densité optique de la solution à λ max = 465nm (CH_2Cl_2) au temps t, x = concentration de l'azadiène 10g (calculé pour ε = 35200), k = constante de vitesse de la réaction à 20°C.

Bibliographie

1) J. PERCHAIS, J.P. FLEURY, Tetrahedron, 1972, 28, 2267

2) J. PERCHAIS, J.P. FLEURY, Tetrahedron 1974, sous presse

3) K. BURGER, D. DIRNSTEINER, J. FEHN, Ann. Chem. 1971, 747, 45

4) W.D. GUTOWSKI, M.A. JOSEPH, J. org. Chem. 1967, 32, 3289

5) E.J. CONE, R. GARNER, A. WALLACE-HAYES, J. org. Chem. 1972, 37, 4436

6) A. COOK, Enamines, Publ. M. Dekker N.Y. 1969, p. 127-128

7) S.F. DYKE, The Chemistry of enamines, Cambridge Univ. Press, 1973 p. 31

8) J.M. BIEHLER, J. PERCHAIS, J.P. FLEURY, Bull. Soc. chim. 1971, 2711

9) G. OPITZ, H. HELLMANN, W. SCHUBERT, Ann. Chem. 1959, 623, 112

10) G. OPITZ, A. GRIESINGER, Ann. Chem. 1963, 665, 101

11) R. DULON, E. ELKIRK, A. VIEILLARD, Bull. Soc. Chim. 1960, 967

12) N.J. LEONARD, J.A. ADAMCIK, J. am. Chem. Soc. 1959, 81, 595

13) P. COUTURIER, P. BLANC, S. FRADJIDENRAJCH, Bull. Soc. Chim. 1962, 594

14) W.A. WHITE, H.A. WEINGARTNER, J. org. Chem. 1967, 32, 213

15) W.A. WHITE, H.A. WEINGARTNER, J. org. Chem. 1966, 31, 2874

16) C.A. 59, 6398 et 60, 14501

17) R. THIOLLAIS, H. BOUGET, J. HUET, A. LE PENNEC, Bull. Soc. Chim. 1964, 1205

18) E.P. BLANCHARD, J. org. Chem. 1963, 1397

19) G. STORK, A. BRIZOLARA, H. LANDERMANN, J. SZMUZKOWICZ, R. JERREL J. am. Chem. Soc. 1963, 85, 207.

20) J.M. LEHN, Fortschritte der Chemischen Forschung, 1970, 15, 311.

==========

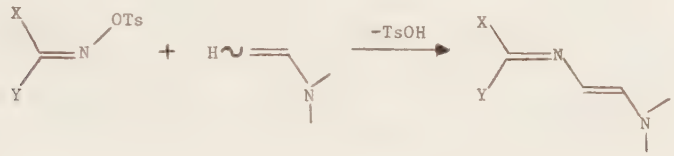
CHAPITRE II

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3

ACTION DES NUCLEOPHILES SUR LES AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3.

INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier la réactivité des amino-4 aza-2 diènes-1,3 décrits dans une publication précédente et obtenus par action des ènamines sur des dérivés isonitrosomaloniques tosylés par substitution du groupe tosyloxy (5).



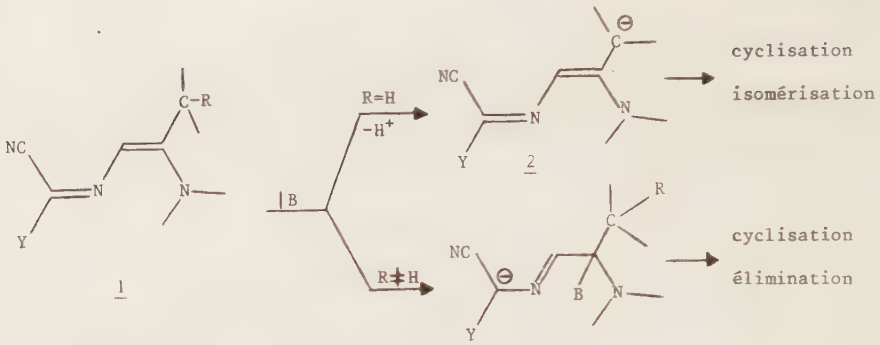
La structure et la stabilité configurationnelle (respectivement conformationnelle) des amino-4 aza-2 diènes-1,3 ont été examinées : nous avons pû mettre en évidence une rotation restreinte de la liaison C_4-N, une rotation rapide de la liaison C_3-C_4, et la stabilité configurationnelle de la liaison azométhinique.

Nous décrirons ici les propriétés de ce système vis-à-vis des nucléophiles ; deux types de réaction sont possibles suivant la nature du nucléophile engagée :

- un nucléophile dur à caractère très basique aura tendance à déprotoner un groupe alkyl en position-4 ; le sel 2 obtenu peut se transformer ultérieurement par isomérisation ou cyclisation.

- un nucléophile mou à caractère peu basique préfèrera attaquer le site électrophile du carbone-4 ; le dérivé d'addition évoluera suivant les cas avec élimination du groupe amino ou avec cyclisation sur les fonctions nitriles ou esters fixées en -1.

Nous résumons ceci dans le schéma suivant :

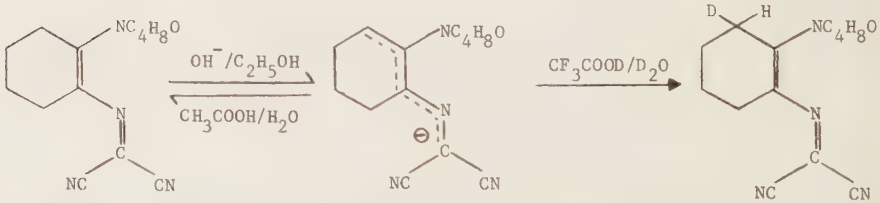


Y = CN, COOR

I - DEPROTONATION ET REACTION DES ANIONS 2

A) Formation de sels du type 2.

La labilité de l'hydrogène du groupe alkyl en -4 est démontrée par la formation d'un sel stable 5 obtenu par l'action de la potasse alcoolique sur l'aza-2 diène 4. Cette labilité est due à la mésomérie de l'anion 5 formé (conjugaison avec le groupement accepteur $N = C(CN)_2$).



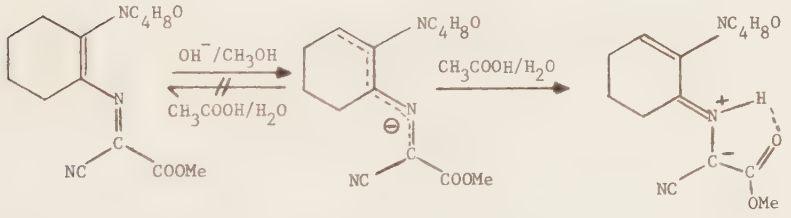
4 5

(NC_4H_8O = morpholino)

La structure du sel 5 est confirmée par les données spectroscopiques. En RMN : proton vinylique à 4,9ppm (t) en solution DMSO et en infrarouge (pastille KBr) deux bandes nitriles plus conjuguées (2170 et 2120cm^{-1}) que dans l'aza-2 diène 4.

Par acidification d'une solution aqueuse de ce sel, on régénère l'aza-2 diène 4, alors que dans l'eau lourde, en présence d'une goutte d'acide trifluoroacétique deutérié, on obtient l'aza-2 diène 4 partiellement deutérié (IR : ν C-D à 2240cm^{-1}).

De même l'aza-2 diène 6 traité à la potasse alcoolique conduit au sel 7 ; ce dernier par acidification ne redonne pas l'aza-2 diène 6 de départ, mais un composé mésoionique 8 dont la structure et les propriétés seront étudiées en détail dans une publication ultérieure (1).



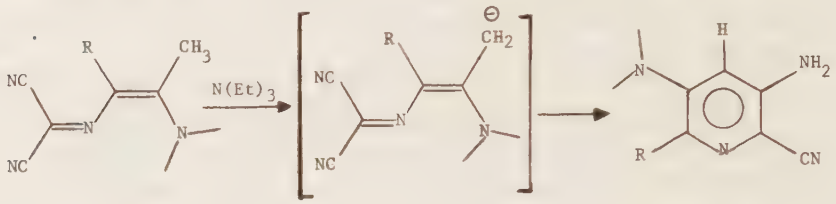
6 7 8

B) Cyclisation des anions 2 en pyridines.

Le caractère acide du groupe alkyl en -4 est encore accentué si l'aza-2 diène possède en -3 un substituant électroattracteur carbéthoxy ou carbonyle.

Dans ce cas l'action d'une base faible comme la triéthylamine suffit pour former le carbanion 10 non isolé, qui se cyclise spontanément par

attaque d'un nitrile en cyano-2 diamino-3,5 pyridines 11 suivant le schéma :.

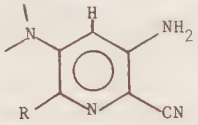


9 10 11

La réaction est rapide à température ordinaire et se fait avec d'excellents rendements. Le tableau I résume les principales caractéristiques physiques et spectrales des pyridines obtenues.

TABLEAU I

Cyano-2 diamino-3, 5 pyridines.



11

	Formule brute	R	N⟨	Rdt	F°C	Solvant xx	I.R.		R.M.N. (ppm)	
							C≡N	C=O	=⟨H	Solvant
11a	$C_{13}H_{16}N_4O_3$	COOEt	mor	90%	183	C_2H_5OH 96°	2250	1700	6,6	DMSO
11b	$C_{13}H_{16}N_4O_2$	COOEt	py	85%	144	C_2H_5OH 96°	2240	1700	6,2	DMSO
11c	$C_{12}H_{14}N_4O$	$COCH_3$	py	86%	208	CH_3OH	2240	1680	6,3	DMSO
11d	$C_{17}H_{16}N_4O$	CO φ	py	85%	285	CH_3NO_2	2230	1650	6,4	DMSO

mor = morpholino ; py = pyrrolidino.

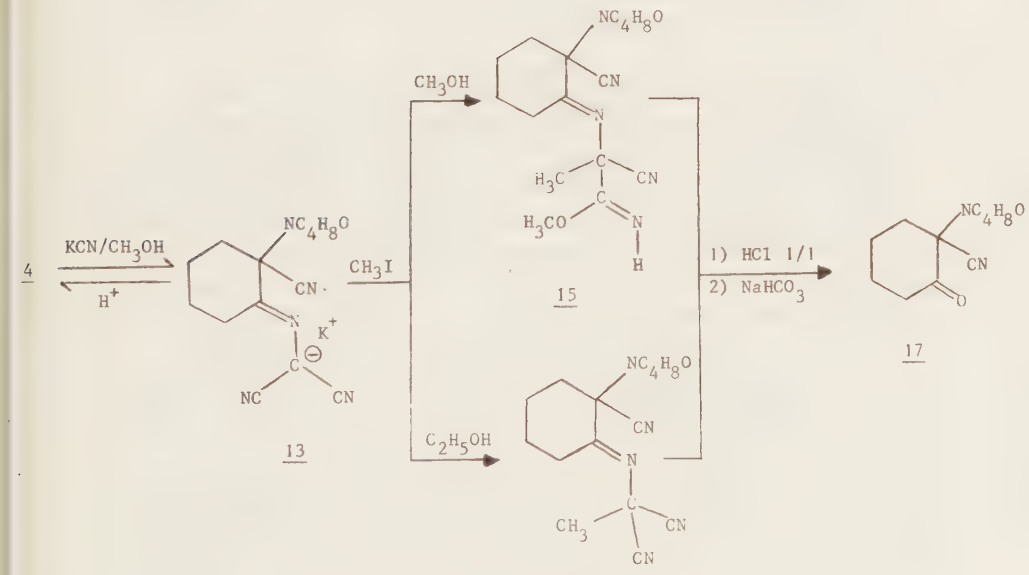
Ces pyridines possèdent deux poignées fonctionnelles susceptibles d'être utilisées pour la synthèse de systèmes hétéropolycycliques.

II - REACTIONS D'ADDITION-ELIMINATION

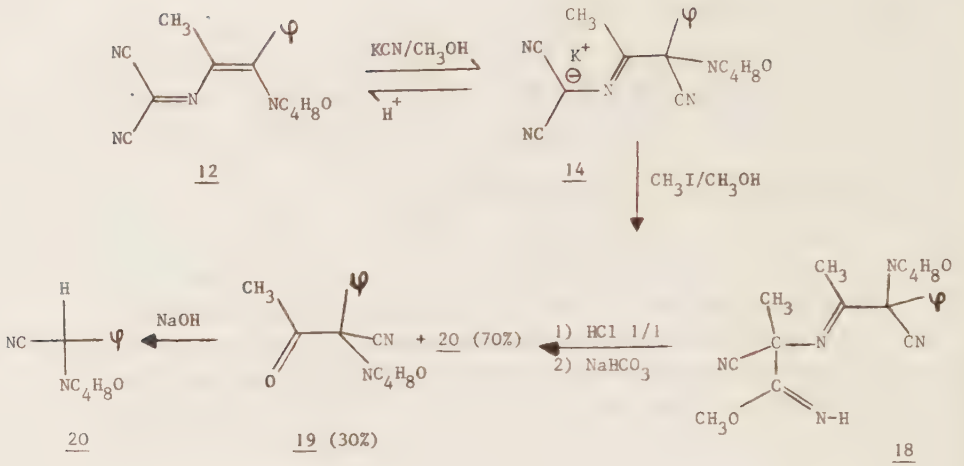
La première étape de l'addition-élimination est la formation d'un anion du type 3 qui n'est isolé que dans certains cas ; en général, il y a évolution spontanée vers des dérivés d'élimination ou de cyclisation.

A) Action de l'ion cyanure. Synthèse de pyrrols.

L'action du cyanure de potassium sur les aza-2 diènes 4 et 12 est comparable à la formation des cyanhydrines de dérivés carbonylés : en solution méthanolique, on isole les sels 13 et 14 stables qui fondent à température élevée avec décomposition. Comme dans le cas des cyanhydrines, la réaction est réversible et l'acidification prudente régénère les aza-2 diènes de départ 4 et 12.



4 13 15 16 17



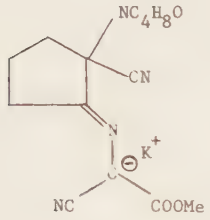
La structure de ces sels et en particulier l'attaque de l'ion cyanure sur le carbone-4 de l'azadiène est démontrée par l'obtention des produits de méthylation et de leurs dérivés de dégradation.

La méthylation par l'iodure de méthyle s'effectue sur le carbone dicyanométhine et s'accompagne suivant les conditions d'une alcoolyse d'un groupement nitrile : on obtient ainsi les imines polyfonctionnelles 15, 16 et 18. La structure de ces dernières est établie par les données spectrales et les produits d'hydrolyse : les imines 15 et 16 sont hydrolysées en une monoaminocyanhydrine de cyclohexanedione 17 stable ; le dérivé correspondant 19 issu de l'imine 18 est plus fragile et se scinde partiellement (scission acide) en nitrile α aminé 20.

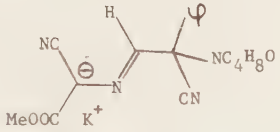
Ces résultats ne laissent aucun doute sur le site d'attaque de l'azadiène par l'ion cyanure.

De façon analogue, on obtient les sels stables 21 et 22 dérivés des

aza-2 diènes à fonction nitrile ester correspondants.

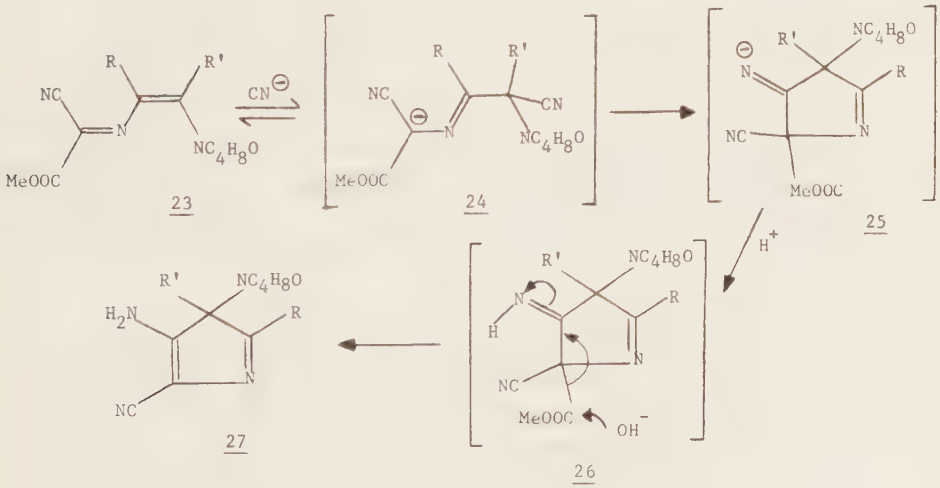


21



22

Par contre pour les aza-2 diènes nitrile esters 23a à 23c, les sels intermédiaires 24a à 24c ne sont pas isolables : dans les mêmes conditions opératoires (méthanol à 25°C), ils se cyclisent spontanément en pyrrols 27a à 27c.



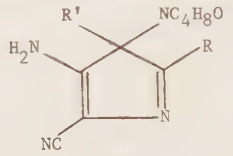
23 24 25 26 27

23a $R = CH_3$ $R' = \varphi$; 23b $R + R' = (CH_2)_4$; 23c $R + R' = (CH_2)_6$

Le tableau II résume les principales propriétés physiques et spectrales des pyrrols 27a à 27c.

TABLEAU II

2-Cyano-3,4 diamino pyrrols.



27

	Formule brute	R	R'	F°C	Rdt	Solvant xx	I.R. C≡N	I.R. C=C	I.R. NH_2
27a	$C_{16}H_{18}N_4O$	CH_3	φ	230	92	CH_3COOEt	2200	1670	3380 3220
27b	$C_{13}H_{18}N_4O$	$(CH_2)_4$		252	94	CH_3OH/H_2O	2225	1670	3400 3250
27c	$C_{15}H_{22}N_4O$	$(CH_2)_6$		215	85	CH_3OH/H_2O	2225	1660	3380 3250

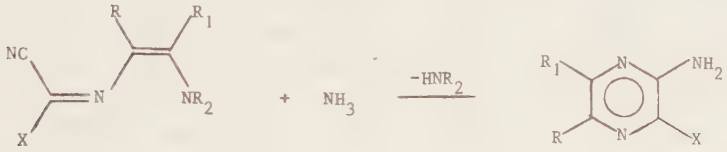
Il est vraisemblable que ces pyrrols résultent de l'attaque du nitrile additionné en 4 par le carbanion malonique ; le sel cyclisé 25 est protoné en une structure β iminoester 26 qui subit un clivage par attaque nucléophile de la fonction ester avec formation du système pyrrolique 27.

Les conditions extrêmement douces de ce clivage sont remarquables ; les raisons sont vraisemblablement à chercher dans la stabilisation par mésomérie du système pyrrolique formé.

Les raisons qui permettent l'isolement des sels stables 13, 14, 21 ou 22 sont, soit la stérie défavorable à la formation d'un intermédiaire 25, soit un clivage plus difficile (cas des dérivés dicyano) de l'intermédiaire 26.

B) Action des nucléophiles azotés $A\text{-}NH_2$

Nous ne mentionnerons pas ici l'action de l'ammoniaque et des amines primaires étudiées par l'un d'entre nous (4) et qui conduit par une transamination et une cyclisation à des pyrazines.



X = CN, COOMe

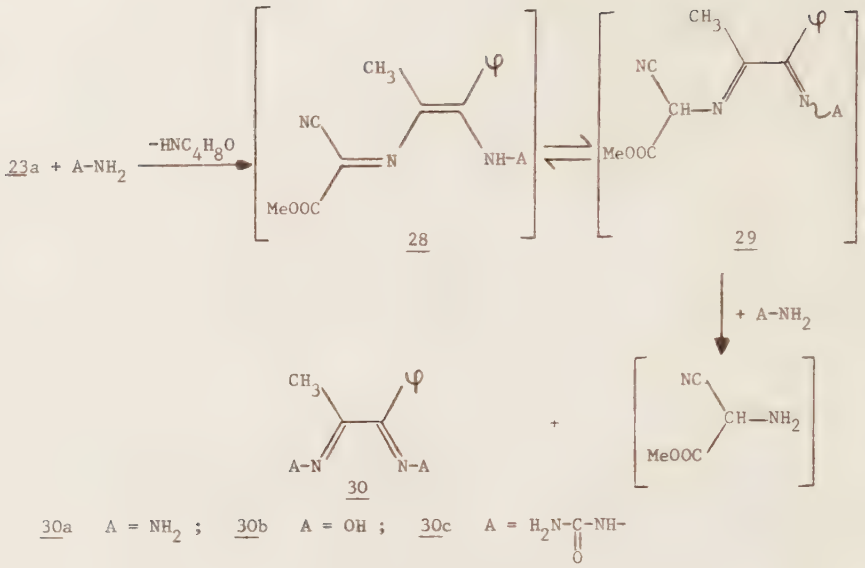
Seule sera examinée l'action de nucléophiles azotés du type hydrazine ou hydroxylamine.

1) Synthèse de dérivés d'α-dicétones

L'action en milieu anhydre de l'hydrazine, de l'hydroxylamine ou de la semi-carbazide sur l'aza-2 diène 23a conduit aux dérivés de dicétone 30a à 30c.

Quelles que soient les proportions de réactifs azotés $A\text{-}NH_2$ engagées, on en consomme deux équivalents pour une mole d'azadiène ; la formation des dérivés 30 devient pratiquement quantitative en engageant les quantités stoechiométriques adéquates.

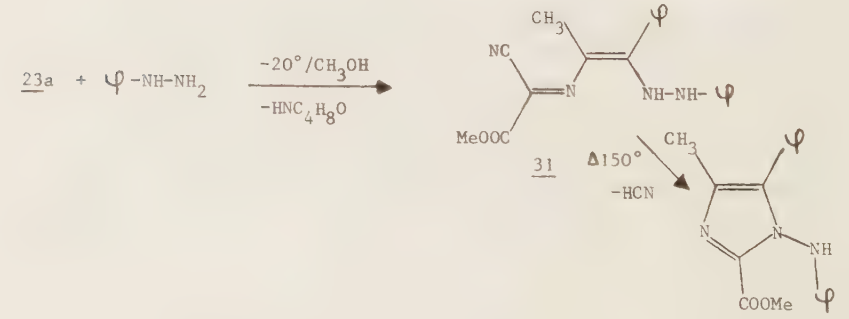
Compte tenu des observations précédentes (attaque nucléophile du carbone-4 de l'azadiène), on peut supposer qu'une première étape comporte une transamination par le réactif $A\text{-}NH_2$. L'intermédiaire 28 ainsi formé est susceptible en présence d'une base relativement forte $A\text{-}NH_2$ de se transformer par tautomérie en imine 29, laquelle subit une deuxième addition nucléophile de $A\text{-}NH_2$ avec formation des produits 30.



30a A = NH_2 ; 30b A = OH ; 30c A = $H_2N-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-$

2) Action des hydrazines asymétriques

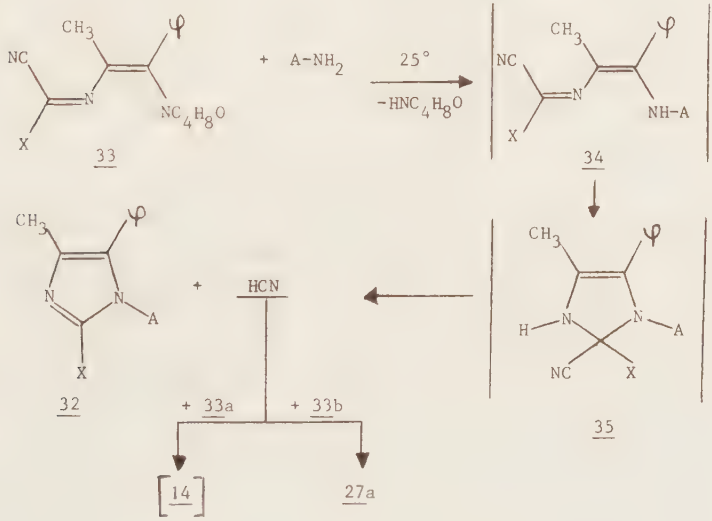
Nous mentionnerons tout d'abord le cas particulier de l'action de la phénylhydrazine sur l'aza-2 diène 23a qui permet d'isoler un produit intermédiaire de transamination 31. Celui-ci est obtenu à -20° dans le méthanol sous sa forme ènamine ; cette structure est confirmée par les données spectroscopiques : pics N-H en RMN à 6,8 et 9,2ppm, et en infrarouge bandes N-H à 3200 et 3150cm^{-1}.



32c

L'aza-2 diène 31 pyrolysé à 150° dégage de l'acide cyanhydrique en se décolorant et en formant l'imidazole 32c dont la structure sera justifiée par la suite.

Dans le cas le plus général, l'intermédiaire de transamination du type 31 n'est pas isolé, la cyclisation avec départ d'acide cyanhydrique étant rapide même à basse température. La réaction devient alors plus complexe du fait que l'ion cyanure réagit sur l'azadiène de départ encore présent ; on isole par conséquent un mélange d'imidazole 32 et de pyrrol 27a ou de sel 14.



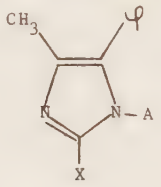
33a	X = CN	33b	X = COOMe
32a	X = COOMe	A =	$N(CH_3)_2$
32b	X = CN	A =	$N(CH_3)_2$
32c	X = COOMe	A =	NH-φ
32d	X = COOMe	A =	$N(CH_3)$φ

Il apparait donc que l'action des hydrazines se distinguent nettement de celle de l'ammoniaque : dans le premier cas, le produit de transamination 34 réagit par addition-élimination sur le carbone azométhinique, alors que dans le second cas, une cyclisation a lieu sur le carbone du nitrile.

Le tableau III résume les principales caractéristiques physiques et spectroscopiques.

TABLEAU III

N-amino imidazoles

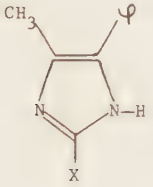


32

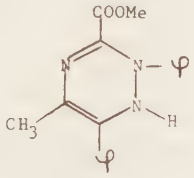
	Formule brute	F°C	Rdt*	Solvant xx	IR			RMN($CDCl_3$; δppm)	
					C=O	C≡N	C=C	N-CH_3	=CH_3
32a	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	124	35%	H_2O/CH_3OH	1725	-	1650	2,9	2,2
32b	$C_{13}H_{14}N_4$	120-121	38%	ligroïne	-	2230	1640	3,0	2,2
32c	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	202	82%	CH_3OH	1700	-	1590	-	2,35
32d	$C_{19}H_{19}N_3O_2$	176	40%	CH_3OH/H_2O	1725	-	1600	3,3	2,4

* Pour 32a, 32b et 32d les rendements sont calculés par rapport aux aza-2 diènes 33 ; Pour 32c, il est calculé par rapport à 31.

L'élimination d'acide cyanhydrique à partir des intermédiaires 34 ne peut conduire quà un cycle N-amino imidazole dans le cas où A = $N(CH_3)_2$ ou $N(CH_3)\varphi$. Cette structure est confirmée par la fragmentation observée en spectroscopie de masse : rupture de la liaison N-N avec apparition des fragments de masse m/e correspondant à l'imidazole 36 et au reste A.



36



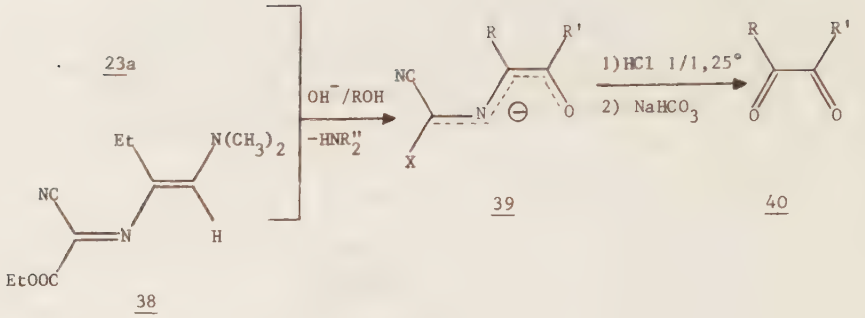
37

Pour la cyclisation de l'intermédiaire 31, la formation d'une triazine 37 aurait pu être envisagée. Les caractéristiques spectrales (en particulier la fragmentation en spectrométrie de masse identique à celle de 32a) nous permettent d'exclure cette hypothèse.

C) Action de l'ion hydroxyle

Nous avons constaté au paragraphe A) la labilité des hydrogènes d'un substituant méthyle ou méthylène fixé sur le carbone-4 de l'aza-2 diène. Si de tels hydrogènes ne sont pas disponibles, l'ion hydroxyle conduit également à une attaque du carbone-4 avec élimination du reste amino comme dans le cas des nucléophiles azotés décrits précédemment.

Par ébullition dans la potasse alcoolique, on isole les sels 39 colorés, stables et purifiables par recristallisation.



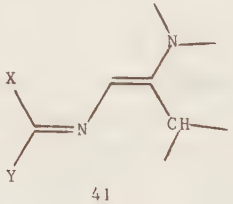
38 39 40

39a X = COOMe R = CH_3 R' = φ

39b X = COOEt R = Et R' = H

L'analyse élémentaire confirme le remplacement du groupement amino de l'aza-2 diène ; les données spectroscopiques (coloration, nitrile conjugué, proton du type aldéhyde à 8,8ppm pour le dérivé 39b) et l'hydrolyse en dérivés α dicarbonylés 40 confirment la structure proposée.

CONCLUSION



41

X, Y = CN, COOR

Il résulte de cette étude que les amino-4 aza-2 diènes présentent deux centres électrophiles intéressants :

- un CH en 4 est labile ; cette réaction de déprotonation nous a permis d'accéder à des pyridines polyfonctionnelles ainsi qu'à un ylure d'azométhine linéaire stable.

- le carbone 4 : l'attaque nucléophile en-4 est la 1ère étape. Cette addition peut être suivie soit d'une cyclisation intramoléculaire comme avec l'ion cyanure, soit d'une élimination du groupe amino-4 (en particulier transamination). Le produit de transamination est alors stable ou évolue soit par cyclisation avec attaque de la fonction nitrile de l'aza-2 diène, soit par attaque du carbone-azométhinique avec élimination d'acide cyanhydrique (cas des hydrazines). Il peut aussi se transposer par tautomérie en dérivés d'α-dicétones.

PARTIE EXPERIMENTALE

A) Méthodes générales.

- Voir au chapitre I -

B) Synthèses.

1) Préparation du sel 5

A 2,44g (0,01 mole) d'aza-2 diène 4 en suspension dans 50cm^3 d'éthanol, on ajoute à 25°, 50cm^3 d'une solution éthanolique contenant 0,56g de KOH (0,01 mole) jusqu'à dissolution de l'azadiène 4. Puis on évapore partiellement l'éthanol ; 2,5g de sel 5 précipite (Rendement 83% ; décomposition T > 200°). Ce sel contenant un peu d'alcool fournit 73% de K après calcination.

Sel 5 : IR (KBr) : C≡N à 2260 et 2230, C=C à 1660, C=N à 1620.

RMN (DMSO) : CH_2 (2H, m, 1,5) CH_2-C=(2H, t, 2,0)
CH_2-C=N(2H, t, 2,4) CH_2-N(4H, 2t, 2,7)
CH_2-O(4H, 2t, 3,5) H-C=(1H, t, 4,9).

2) Synthèse des pyridines 11

A 0,01 mole d'aza-2 diène 9 dissous dans 30cm^3 de chloroforme, on ajoute 1,1g de $N(Et)_3$ dans 20cm^3 de chloroforme. On agite pendant 1/2h et on reprend avec un peu d'alcool 96° ; puis le précipité est filtré.

3) Synthèse des sels 13, 14, 20 et 21

On agite à 25° 2,44g (0,01 mole) de l'aza-2 diène 4 dans une solution de 0,6g de cyanure de potassium (0,0108 mole) dans 100cm^3 de méthanol pendant 1/4h. On évapore le solvant et on reprend avec un peu d'alcool absolu 2,7g de produit blanc 13 que l'on filtre (Rendt 90%, décomp. T > 110°).

Le sel 13 après calcination par H_2SO_4 conc. dans un creuset en Pt fournit 90% de potassium.

Sel 13 : IR (KBr) : C≡N à 2280, 2170 et 2220, C=N à 1640(faible)

RMN (DMSO) : NC_4H_8O (8H, 2t, 3,6 et 2,4) CH_2-CH_2(4H,m,1,6) $2CH_2$ (4H, m, 2,0-2,4).

Le mode opératoire est identique pour les sels 14, 20 et 21 :

Sel 14 : F (décomposition) : 217° rendt 92%

IR (KBr) : C≡N à 2270, 2200 et 2160, φ à 1620-1600, C=N à 1650 (faible).

RMN (DMSO) : CH_3 (3H, s, 1,7), φ (5H, s, 7,4), NC_4H_8O (8H, 2t, 2,3 et 3,7).

Sel 20 : F (décomposition) : 198° rendt 88%

IR (KBr) : C≡N à 2260 et 2200, C=O à 1630.

RMN (DMSO) : NC_4H_8O (8H, 2t, 3,5 et 2,5), OCH_3 (3H, s, 3,4) CH_2 (2H, m, 1,8), $2CH_2$ (4H, 2t, 2,5)

Sel 21 : F (décomposition) : 226° rendt 85%

IR (KBr) : C≡N à 2260 et 2200, C=O à 1640.

RMN (DMSO) : OCH_3 (3H, s, 3,4), H-C= (1H, s, 7,0) NC_4H_8O (8H, 2t, 3,6 et 2,4) φ (5H, s, 7,4).

4) Méthylation des sels 13 et 14

On chauffe à reflux 3,1g (0,01 mole) de sel 13 et 2,0g de CH_3I (0,014 mole) dans 50cm^3 de méthanol pendant 2h. Après évaporation du solvant on recristallise dans un mélange eau/méthanol l'imine 15 (Rendt 85% F : 128°).

La même réaction faite dans l'alcool absolu conduit à l'imine 16. - Rendt 80% F : 180° (C_2H_5OH).

Imine 15 ($C_{16}H_{23}N_5O_2$) :

IR (KBr) : N-H à 3340, C≡N à 2280 et C=N- à 1690.

RMN ($CDCl_3$) : OCH_3 (3H, s, 3,9) NC_4H_8O (8H, 2t, 3,7 et 2,1), CH_3 (3H, s, 1,7), $4CH_2$ (8H, m, 1,7-3,0), N-H (1H, s, 8,7).

Imine 16 : ($C_{15}H_{19}N_5O$)

IR (KBr) : C≡N à 2300 et 2280, C=N à 1660.

RMN ($CDCl_3$) : CH_3 (3H, s, 2,2), NC_4H_8O (8H, 2t, 3,7 et 2,1), $4CH_2$ (8H, m, 1,8-3,0).

On applique un mode opératoire identique pour la préparation de l'imine 18 par méthylation du sel 14.

Imine 18 : ($C_{19}H_{23}N_5O_2$) - Rendt 65% F : 188° (CH_3OH/H_2O)

IR (KBr) : N-H à 3360, C≡N à 2300 et 2310, C=N à 1700.

RMN ($CDCl_3$) : $N=C-CH_3$ (3H, s, 2,2), CH_3 (3H, s, 1,5), NC_4H_8O (8H, 2t, 2,6 et 3,8), φ (5H, m, 8,8), OCH_3 (3H, s, 3,8), N-H (1H, s, 8,8).

5) Hydrolyse des imines 16 et 18 :

On traite 2,85g (0,01 mole) d'imine 16 par HCl 1/1 à froid pendant 1h, puis on neutralise par $NaHCO_3$. Il précipite 1,7g de cétone 17 que l'on recristallise dans un mélange eau/méthanol (Rendt 83% ; F : 142°).

Cétone 17 : ($C_{11}H_{16}N_2O_2$)

IR (KBr) C≡N à 2280, C=O à 1740

RMN ($CDCl_3$) : OCH_2 (4H, t, 3,8), $4CH_2$ (8H, massif 1,7-2,9).

L'imine 18 par hydrolyse dans les mêmes conditions conduit à un mélange de 70% de nitrile 20 et 30% de cétone 19 après extraction à l'éther.

La cétone 19 se transforme en nitrile 20 par traitement à la soude N.

Nitrile 20 : ($C_{12}H_{14}N_2O$)

IR (KBr) : C≡N à 2300

RMN ($CDCl_3$) : H (1H, s, 4,8), φ (5H, m, 7,3),
NC_4H_8O (8H, 2t, 2,5 et 3,7).

6) Synthèse des pyrrols 27a à 27c

A une suspension de 3,13g d'aza-2 diène 23a (0,01 mole) dans 75cm^3 de méthanol, on ajoute une solution de 0,7g de KCN (0,012 mole) dans 50cm^3 de méthanol à 25°. On agite le tout pendant 1/2h, puis on évapore le méthanol et on reprend avec de l'eau. On recueille 2,6g de pyrrol 27a que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

Même mode opératoire pour la synthèse de 27b et 27c.

7) Synthèse des dérivés d'α dicétones 30.

A une suspension de 3,13g d'aza-2 diène 23a (0,01 mole) dans 100cm^3 de méthanol, on ajoute à -20°, 20cm^3 d'une solution M d'hydrazine dans le méthanol. Au bout de 4h, on évapore le méthanol et on reprend avec un peu d'eau. On receuille 1,5g de dihydrazone 30a que l'on recristallise dans la ligroïne moyenne (rendt 85% F : 128°).

Cette hydrazone n'est pas mentionnée dans la littérature.

Dihydrazone 30a ($C_9H_{12}N_4$)

IR (cm^{-1}) : C=N à 1630, φ à 1580, NH_2 à 3400,
3200 et 3280.

RMN ($CDCl_3$) : CH_3 (3H, s, 2,1), φ (5H, massif, 6,9-7,4)
NH_2 (4H, s, 5,2).

Pour préparer 30b, on déplace l'hydroxylamine de son chlorhydrate par la triéthylamine dans le méthanol. Puis on procède comme précédemment. On receuille 1,6g de dioxine β 30b (Rendt 90% F : 240° ; litt. (2) F : 239°).

Pour préparer la disemicarbazone 30c on déplace la semicarbazide du chlorhydrate par addition de triéthylamine dans le méthanol. La réaction avec l'azadiène 23a se fait pendant 1h à 25°. On recueille 2,2g de 30c . Rendt 84% F : 242° (CH_3COOH 50%) ; litt. (3) F : 240°.

8) Synthèse d'imidazoles 32.

a) Préparation de l'aza-2 diène 31.

A une suspension de 3,13g d'aza-2 diène 23a (0,01 mole) dans 100cm^3 de méthanol, on ajoute à -20° sous agitation 1,1g de phénylhydrazine (0,011 mole) dans 25cm^3 de méthanol. Au bout de 5h on filtre 2,6g d'aza-2 diène 31 pratiquement pur. (Rendt 80%, décomposition à 145°).

Aza-2 diène 31 : ($C_{19}H_{18}N_4O_2$).

IR (KBr) : N-H à 3200-3150, C≡N à 2150,
C=O à 1645, C=C à 1560, φ à 1590.

RMN (DMSO) : N-H (2H, 2s, 6,8 et 9,2),
φ (10H, massif, 6,2-7,4) CH_3 (3H,s,2,2),
OCH_3 (3H, s, 3,7).

b) Imidazoles 32.

- Obtention de 32c : on pyrolyse 3,34g d'aza-2 diène 31 (0,01 mole) à 150° dans un bain d'huile. On recueille au bout de 1h 2,5g d'imidazole 32c. (Rendt 82%).

- Obtention de 32a, 32b et 32d : A une solution de 3,13g d'aza-2 diène 23a (0,01 mole) dans 30cm^3 de chloroforme, on ajoute 0,011 mole d'hydrazine dissous dans 90cm^3 de méthanol. Après 6h de réaction à 25°C, on évapore le solvant et on reprend l'huile avec CCl_4 à chaud ; les imidazoles 32a et 32b sont solubles ; le pyrrol 27a est insoluble et est repris à l'eau (on prendra le benzène à froid pour extraire 32d).

Les imidazoles sont donc solubles dans CCl_4 à chaud, l'éther et le

benzène. Le pyrrol 27a est très peu soluble dans ces solvants. Les imidazoles 31a, 31c et 31d sont insolubles dans HClN, alors que le pyrrol 27a l'est.

9) Synthèse des sels 39

On dissout 0,6g de potasse (0,011 mole) dans 50cm^3 de méthanol. Puis on chauffe à reflux pendant 1/2h 3,13g d'aza-2 diène 23a (0,01 mole) avec la solution de potasse préparée. On évapore le solvant et on recristallise 2,5g de sel 39a dans un mélange $CHCl_3/CH_3OH$ 3/1 (F : 240° rendt 89%).

Sel 39a : ($C_{13}H_{11}N_2O_3K$)

IR (KBr) : C≡N à 2200, C=O à 1670, φ à 1590, C=C à 1620.

RMN (DMSO) : OCH_3 (3H, 1s, 3,6), CH_3 (3H, 1s, 2,3), φ (5H, massif 7,3-8,0).

On procède de la même façon pour le sel 39b dans la potasse éthanolique (T décomp. 98° ; Rendt 85%).

Sel 39b : IR (KBr) : C≡N à 2200, C=O à 1660, C=C à 1630.

RMN (DMSO) : OCH_2 (2H, q, 4,05), CH_3-CH_2-O (3H, t, 1,2)

CH_2-CH_3 (2H, q, 2,6), CH_3-CH_2 (3H, t, 0,9),

H (1H, s, 8,8).

L'hydrolyse du sel 39a par HCl 1/1 pendant 3h à 25° conduit à la méthyl-phényl α dicétone identifiée par la dioxime F : 240° (2).

BIBLIOGRAPHIE

1) J.P. SCHOENI et J.P. FLEURY - Sous presse.

2) Dictionary of Organic Compounds 4e ed. Eyre and Spottiswood Publishers. Ltd Londres 1965 vol. 2 p. 2714

3) BEILSTEIN Handbuch der Organischen Chemie - 1° Ed. Springer Verlag 1931, vol. VII p. 365

4) C.A. 79 1973 115 632 f

5) J.P. SCHOENI et J.P. FLEURY - Tetrahedron - sous presse.

-=-=-=-=-=-=-=-

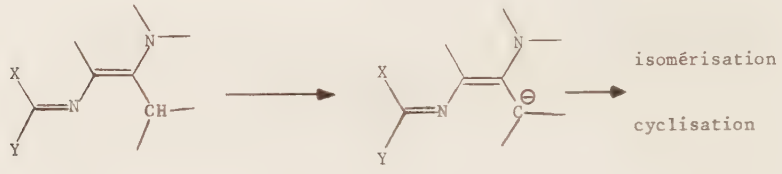
CHAPITRE III

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3

SYNTHESE D'UN YLURE D'AZOMETHINE

INTRODUCTION

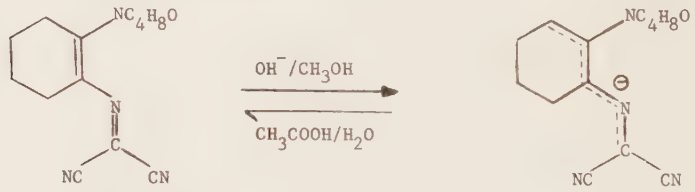
Dans le chapitre II nous avons mentionné la réaction de déprotonation d'un groupe alkyl en -4 des amino-4 aza-2 diènes-1,3 suivant le schéma.



1 2

X, Y = CN, COOR

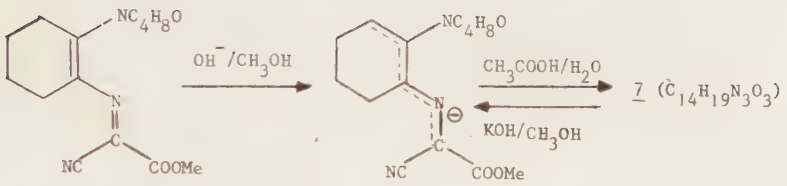
Dans le cas de l'aza-2 diène cyclique 3 on peut isoler un sel stable 4 qui par acidification redonne l'aza-2 diène 3.



3 4

Le traitement à la potasse alcoolique 4 du dérivé nitrile ester 5 conduit à un sel 6 de structure vraisemblablement analogue, mais ce dernier par acidification ne fournit pas l'aza-2 diène 5 de départ, mais un isomère 7. Par salification de l'isomère 7 par la potasse alcoolique on retourne à ce même sel.

Cette isomérisation se fait également lentement dans le méthanol à température ambiante en présence de triéthylamine, dans le méthanol ou le benzène à reflux.



5 ($C_{14}H_{19}N_3O_3$) 6

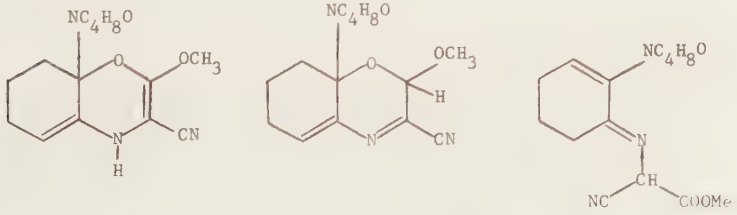
Les voies d'accès à l'isomère 7 et la non réversibilité de cette isomérisation semblent indiquer que le produit 7 est thermodynamiquement favorisé.

Nous nous proposons dans ce qui suit d'établir la structure de l'isomère 7.

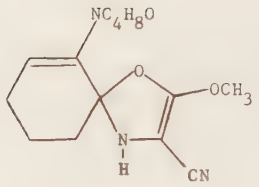
I - POSSIBILITES STRUCTURALES POUR L'ISOMERE 7

L'isomère 7 présente en RMN un triplet caractéristique à 6ppm qui indique la présence d'un proton vinylique voisin d'un groupement méthylène, absent dans le produit de départ 5.

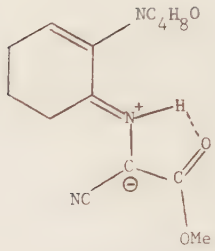
Nous avons par conséquent envisagé les cinq structures A, B, C, D, E possédant cette caractéristique.



A B C



D



E

En fait, le choix entre ces différentes formulations est difficile et l'attribution définitive n'a pu se faire qu'après épuisement de tous les arguments spectroscopiques en particulier ceux de la RMN ^{13}C.

II - PROPRIETES PHYSIQUES ET SPECTRALES DE L'ISOMERE 7 :

1) C'est un solide cristallisé jaune de point de fusion 153°, très légèrement supérieur à celui de l'aza-2 diène de départ 5 (F : 148°). Il a des solubilités analogues au produit 5.

2) Spectrométrie U.V. (CH_3OH) : ν max = 385nm ε = 24000

On constate par rapport à l'aza-2 diène de départ 5 (λ max = 452nm ε = 27000) un déplacement hypsochrome, indicateur d'un changement profond du système très conjugué de l'aza-2 diène 5. L'isomère 7 thermiquement le plus stable correspond donc à un système π moins conjugué ; il faut donc prévoir une stabilisation de la molécule 7 par une autre cause.

3) Spectrométrie infra-rouge

On observe une bande intense à 1650cm^{-1} (KBr) que l'on pourrait attribuer à une fonction ester participant à une liaison hydrogène (structure E) ou par l'apparition d'une bande C=C (structure A et D). Par ailleurs, la bande nitrile très conjuguée exclue la structure C.

L'absence d'une absorption dans la région 3100 à 3500cm^{-1} ne serait pas exceptionnelle pour un dérivé du type E mais surprenante pour

les structures A et D ; des auteurs (1) ont en effet constaté l'absence de bandes N-H dans les spectres de β-amino αβ cétones insaturées ; ils en concluent que ces bandes sont très faibles, larges et peuvent apparaitre dans la région νC-H par suite d'une liaison hydrogène intramoléculaire importante. De même on a constaté (2) l'absence de bandes OH dans des α-hydroxyanthraquinones.

En deutériant le sel 6 dans D_2O en présence d'une goutte d'acide trifluoroacétique, on obtient un produit deutérié pour lequel il apparait en infra-rouge un pic faible assez large à 2250cm^{-1} qui pourrait être une bande C=$\overset{+}{N}$-D (E) ou une bande C-D (B). Cette bande correspondrait pour la structure E à une position C=$\overset{+}{N}$-H à 3015cm^{-1}, apparaissant par conséquent dans le domaine des C-H.

4) RMN de ^1H

Le groupe morpholino apparait sous forme de deux massifs à 3,85ppm ($O(CH_2)_2$) et 2,7ppm ($N(CH_2)_2$) ; la conjugaison de l'azote est moins grande que dans l'aza-2 diène 5 (massif unique à 3,85ppm).

Les positions des groupes méthylènes sont les suivantes : un triplet à 3,1ppm, un multiplet à 2,3ppm, et un quintuplet à 1,85ppm. Le méthylène à 3,1ppm très déblindé ne s'explique facilement que pour la structure E dans laquelle CH_2 est en α d'une liaison immonium ; ceci exclue pratiquement les autres structures.

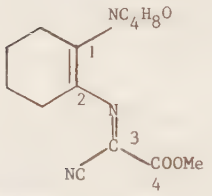
Il existe à 11ppm un pic très large correspondant à un proton échangeable par D_2O (on peut exclure la structure B, car un tel C-H apparaitrait en RMN comme un pic fin).

Il faut signaler également que la deutériation du sel 6 par D_2O conduit progressivement à l'isomère deutérié 7 dans le spectre duquel le pic à 11ppm est absent, alors que l'intégration du proton vinylique correspond à un hydrogène.

5) RMN du ^{13}C

Cette technique nous fournit d'autres arguments en faveur de la structure E. A titre de comparaison, nous indiquons les déplacements

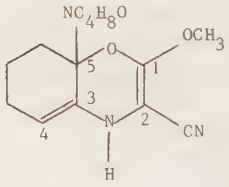
chimiques de la structure 5 de départ en ce qui concerne les déplacements chimiques des carbones sp_2.



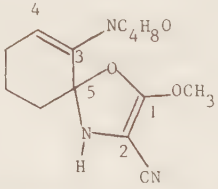
	δ (ppm/TMS)
C_1 et C_4	: 163,0 et 165,3
C_2	: 124,4
C_3	: 96,6

On remarque que le carbone 1 est très déblindé alors que le carbone 3 est blindé, indice d'une conjugaison poussée dans ce système (densité de charge importante sur le carbone 3).

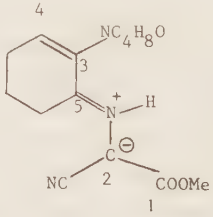
Le spectre ^{13}C de l'isomère 7 permet à priori d'éliminer les structures B et C : il n'y a qu'un seul carbone apparaissant sous forme de doublet. Pour les trois structures A, D et E, les attributions les plus logiques suivantes peuvent être faites pour les carbones sp_2.



A



D



E

δ ppm/TMS)	
	C_1 : 167,6
	C_2 : 70,7
	C_3 et C_5 : 143,4 et 140,6
	C_4 (d) : 126,9

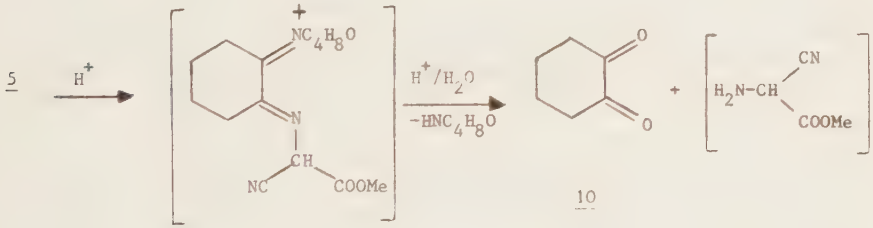
L'attribution du signal à 167,6ppm peut sembler logique pour le carbone 1 dans les trois structures. Mais dans les structures A et D, le carbone C_5

est trop déblindé pour un carbone quaternaire de ce type, alors que le carbone C_2 éthylénique est trop blindé. Par contre pour la structure E, la position à 70,7ppm de C_2 est compatible avec la charge négative importante portée par ce carbone, et C_3 et C_5 apparaissent à champ faible par suite de la proximité de l'azote N^+. La position à 126,9ppm du carbone C_4 s'explique par le caractère simultané de carbone-β d'ènamine, et de carbone terminal d'un système conjugué attracteur ; les deux effets se compensent. La structure E apparait donc comme la plus conforme aux déplacements chimiques observés.

III - PROPRIETES CHIMIQUES

L'hydrolyse de l'isomère 7 par HCl 1/1 à 25° conduit à la morpholino-2 cyclohéxènone 9, alors que celle des aza-2 diènes dans les mêmes conditions fournit des dicétones α; en particulier l'aza-2 diène 5 est hydrolysé par HCl 2N à 25° en cyclohexanedione-1,2 10. Il faut admettre des intermédiaires différents dans ces deux hydrolyses.

Dans le cas de l'aza-2 diène, on peut supposer une protonation du carbone malonique suivie d'une hydrolyse des deux fonctions azométhiniques présentes.

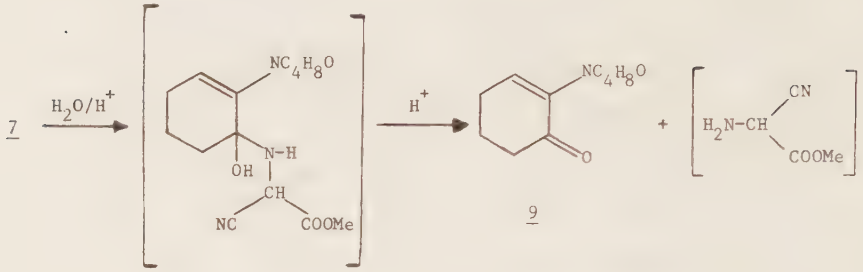


8 10

On peut remarquer en passant que l'hydrolyse des aza-2 diènes est une voie d'accès commode aux α dicétones.

Dans l'autre cas, on peut supposer une hydratation de l'isomère 7

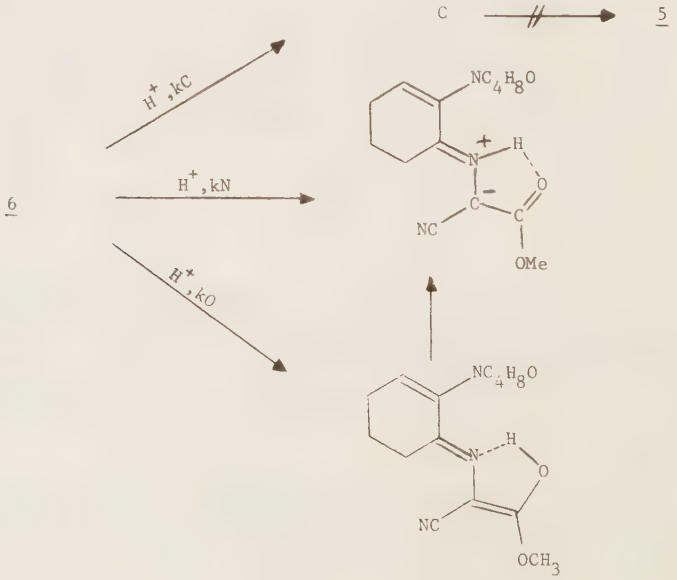
suivie d'une hydrolyse du dérivé aminal formé.



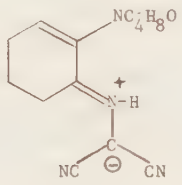
Enfin, l'isomère 7 présente les caractères de cycloaddition d'un dipole-1,3, ensemble de réactions qui seront étudiées au chapitre IV.

CONCLUSION

Après la détermination de la structure de l'isomère 7, il nous reste à justifier et expliquer sa formation par protonation de l'anion 6. A priori trois sites de protonation sont possibles :



Il nous manque des données précises sur la répartition des charges dans l'anion 6. Mais on peut supposer une protonation plus rapide sur l'oxygène du groupe carbonyle à priori le plus électronégatif (ko > kn > kc). Le transfert du proton sur l'azote voisin devrait suivre rapidement et le système est alors bloqué par suite de la chélation.



11

Un argument supplémentaire en faveur de cette structure chelatée est le comportement de l'anion 4 du dinitrile pour lequel on pourrait également supposer une protonation plus rapide de l'azote, mais dans ce cas le dérivé mésoionique 11 formé ne trouve pas de stabilisation par chélation et retourne au système π plus conjugué 3.

Jusqu'à présent les seuls ylures d'azométhine stables et isolés étaient les ylures de pyridinium ayant l'azote lié à trois atomes de carbone, et les composés mésoioniques (münchones) avec l'azote cyclique à trois ligands carbonés. Dans notre cas, nous avons préparé un ylure d'azométhine linéaire à structure $=N^{+}-H$ stabilisé par chélation.

L'isomère 7 est le seul dérivé de ce type isolé jusqu'à présent à partir des aza-2 diènes-1,3. Nous n'avons pas fait d'essais systématiques, mais les analogues cyclopenténiques et cyclooctaniques de 5 ne s'isomérisent pas dans ces conditions, le dérivé cyclopenténique vraisemblablement à cause des tensions trop grandes engendrées dans le cycle par une structure ylure.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Méthodes générales

- Voir au chapitre I -

La RMN ^{13}C a été effectuée sur un appareil VARIAN XL 100-25 MHZ. Pour chaque atome de carbone numéroté, nous indiquons le déplacement chimique en ppm par rapport à la référence interne/TMS et la multiplicité.

2) Synthèse de l'ylure 7 :

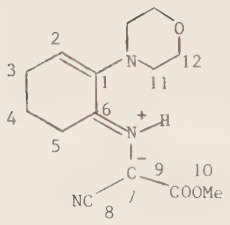
a) On chauffe à reflux 2,77g d'aza-2 diène 5 (0,01 mole) dans $50cm^3$ de méthanol pendant 1h. En refroidissant, il cristallise 2,5g d'ylure 7
Rendt 90% F : 153° (CH_3OH).

Ylure 7 : analyse conforme à $C_{14}H_{19}N_3O_3$

IR (KBr, cm^{-1}) : C≡N à 2,75, C=O à 1650 et C=C à 1600.

RMN H^1 ($CDCl_3$, ppm) : NC_4H_8O (8H, 2t, 2,7 et 3,6),
OCH_3 (3H, s, 3,3), N-H (1H, s, 11,0), $=\!\!\diagdown_H$ (1H, t, 6,0),
CH_2-C=N (2H, t, 3,1) CH_2-C=C (2H, m, 2,3),
CH_2 (2H, m, 1,85).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm) : C_9 (167,6 ; s), C_6 et C_1 (143,4 ; 140,6 ; 2s), C_2 (126,9 ; d), C_8 (119,3 ; s), C_7 (70,7 ; s), C_{12} (67,2 ; t), C_{11} (52,3 ; t), C_{10} (51,7 ; 9), C_3-C_5 (25,3 ; 24,7 ; 20,3 ; 3t).



b) Obtention de l'ylure 7 à partir du sel 6 :

A 2,77g (0,01 mole) d'aza-2 diène 5 en suspension dans 50cm^3 de méthanol, on ajoute à 25° 0,6g de potasse (0,012 mole) dissous dans 50cm^3 de méthanol. Au bout de 1/2h, on recueille 3g de sel 6 par filtration. (Rendt 95% F décomp. 245°).

La calcination du sel 6 donne 87% de K par rapport à la théorie.

Sel 6 : IR (KBr, cm^{-1}) : C≡N à 2170, C=O à 1590 et C=C à 1560.

RMN (DMSO, ppm) : NC_4H_8O (8H, 2t, 2,7 et 3,6), OCH_3 (3H,s,3,3)

$=\!\!\diagup^{H}$ (1H, t, 5,0), CH_2-C=N (2H, t, 2,1),

$2CH_2$ (4H, massif, 1,6).

A une solution de 3,15g de sel 6 (0,01 mole) dans 50cm^3 d'eau, on ajoute 5cm^3 d'acide acétique 50% ; il précipite 2,5g d'ylure 7 que l'on recueille par filtration. (Rendt 90% - F : 153° (CH_3OH).

3) Hydrolyse de l'aza-2 diène 5 :

On traite sous agitation 2,77g (0,01 mole) d'aza-2 diène 5 par HCl 2N à 25° pendant 1h. Après neutralisation par $NaHCO_3$, on extrait la phase organique à l'éther ; on sèche la phase éthérée sur driérite. Après évaporation de l'éther, on recueille 1g de cyclohexanedione-1,2 (F : 32°) identifiée par la dioxime (F : 186°) et la phényldihydrazone (F : 151°) litt. (3).

4) Hydrolyse de l'ylure 7 :

On traite sous agitation 2,77g (0,01 mole) de dérivé 7 par HCl 1/1 à 25° pendant 1h. Puis on procède comme précédemment (voir sous 3). On isole 1,2g de morpholino-2 cyclohéxènone 9 Rendt 67% - F : 54° (ligroïne légère) litt. (4).

BIBLIOGRAPHIE

1) N. CROMWELL, F. MILLER, A. JOHNSON, R. FRANCK et D. WALLACE, J. am. Chem. Soc. 1949, 71, p. 3338

2) M. FLETT, J. Chem. Soc., 1948, p. 1441

3) Dictionary of Organic Compounds 4e ed. Eyre and Spottishwood Publishers Ltd. Londres 1965, vol. 2 p. 784

4) E.J. CONE, R.H. GARNER, A. WALLACE HAYES, J. org. Chem. 1972, 37, p. 4436

-=-=-=-=-=-=-=-=-

CHAPITRE IV

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3

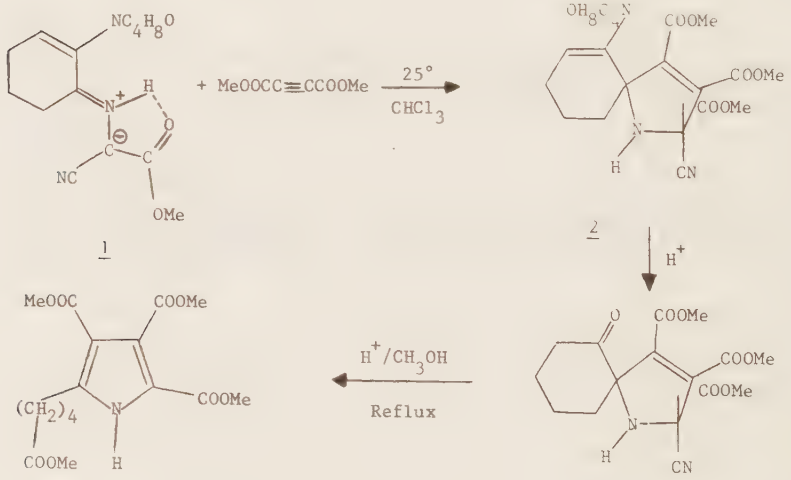
CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 SUR UN YLURE D'AZOMETHINE LINEAIRE STABLE.

INTRODUCTION

Dans le chapitre III, nous avions examiné la synthèse et la structure de l'ylure d'azométhine stable 1. Nous nous proposons d'étudier ici ses propriétés d'addition dipolaire-1,3 vis-à-vis de quelques dipolarophiles (alcynes ou alcènes) et de discuter la structure des adduits obtenus.

I - ACTION DE L'ACETYLENE DICARBOXYLATE DE METHYLE

L'ylure 1 réagit à 25° avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle pour conduire à un seul adduit 2.



1 2 3 4

Les principales caractéristiques spectroscopiques de l'adduit 2 sont :

- en IR bande N-H à 3350cm^{-1} ;
- en RMN ^{1}H : hydrogène vinylique triplet à 5,25ppm ;
- en RMN ^{13}C : carbone quaternaire à 74,5ppm, trois carbones méthylènes triplets à 36,0, 24,3 et 18,9ppm, quatre carbones éthyléniques sp^{2}

à 154,8, 145,3, 130,6 et 116,2ppm.

L'hydrolyse à 60° dans H_2SO_4 2N de l'adduit 2 (conditions douces pour éviter une dégradation par perte d'acide cyanhydrique) conduit à une cétone 3 : bande C=O en IR à 1710cm^{-1} ; en RMN ^{13}C : fonction cétone à 205,8ppm, carbone quaternaire à 81,1ppm, quatre carbones méthylènes triplets à 40,2, 39,6, 26,2 et 21,9ppm, absence du groupe morpholino.

Nous avons donc bien hydrolysé une fonction ènamine du cycle à six maillons pour arriver à la cétone 3.

D'autre part, si l'on traite la cétone 3 à reflux dans le méthanol en présence d'acide phosphorique 85%, on observe un dégagement d'acide cyanhydrique et la formation d'un pyrrol 4. Sa structure est confirmée par RMN du ^{13}C : apparition d'une fonction ester supplémentaire à 174,2ppm, présence de quatre carbones éthyléniques sp^2 à 143,2, 124,4, 118,2 et 111,7ppm, quatre carbones méthylènes triplets à 33,5, 28,5, 26,7 et 24,1ppm. En infra-rouge la bande N-H apparait à 3300cm^{-1}.

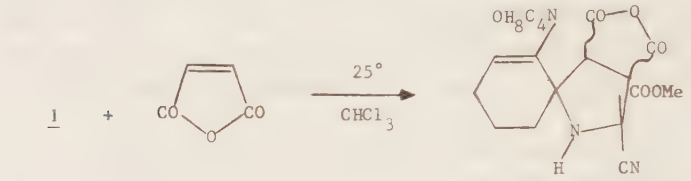
Cette réaction d'ouverture est apparentée à une réaction de clivage de cétone, le motif de la scission de la liaison CO-C étant dans notre cas la formation d'un système pyrrolique stabilisé. L'obtention de ce pyrrol montre que nous avions dans la cétone 3 un cycle pyrroline en plus du cycle à six maillons.

La structure spirannique de l'adduit 2 est donc établie sans équivoque par ses propriétés spectroscopiques et chimiques.

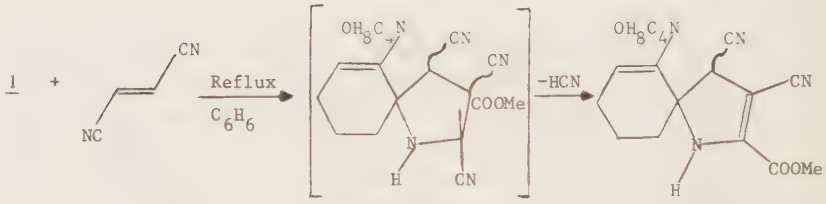
Il s'agit encore de déterminer la position des groupes nitrile et carbométoxy du carbone malonique. Par suite de la liaison hydrogène intramoléculaire de l'ylure 1 et l'encombrement stérique du groupe morpholino qui défavorise fortement une isomérisation au niveau de la liaison azométhine, on peut admettre que dans les conditions de réaction, la stéréochimie de l'ylure 1 est conservée. Ceci nous amène à considérer que le groupe nitrile de l'ylure est en position anti dans tous les adduits par rapport à la liaison ènamine du cycle à six maillons.

II - ADDITION D'ALCENES SYMETRIQUES

Nous avons réalisé la condensation de l'anhydride maléique et du dinitrile fumarique sur l'ylure 1.



5



6 7

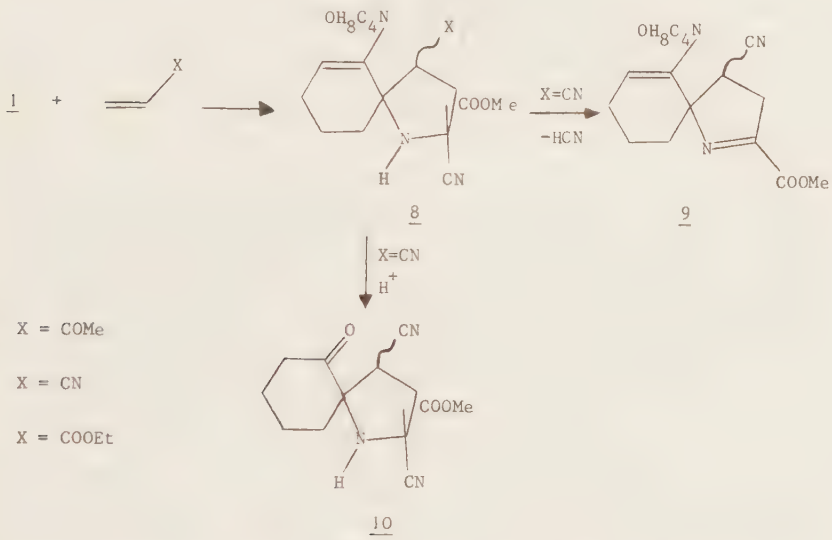
L'adduit 5 a une structure spirannique analogue au dérivé 2, mais la position syn ou anti du groupement anhydride par rapport à la liaison ènamine n'a pû être déterminée.

La condensation du dinitrile fumarique est plus difficile et se fait au reflux du benzène ; l'adduit 6 n'a pas été isolé, car il élimine spontanément une molécule d'acide cyanhydrique. En fait, plusieurs éliminations de nitriles sont possibles ; la structure non ambigue du produit d'élimination 6 indique que c'est le nitrile en α de l'azote qui est expulsé. En effet, la présence (RMN ^{13}C) d'un carbone sp^3 à 41,3ppm sous forme de doublet exclue les autres structures possibles.

III - ADDITION D'ALCENES DISYMETRIQUES

L'ylure 1 réagit avec les dérivés acryliques et la méthylvinylcétone dans un solvant aprotique (entre 20° et la température du reflux) pour

conduire aux adduits 8a à 8c. Dans tous ces cas, plusieurs isomères sont possibles, on n'en observe qu'un seul ; ceci montre la haute stéréospécificité de la réaction.



8a X = COMe

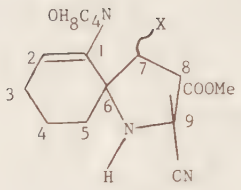
8b X = CN

8c X = COOEt

Ainsi la méthylvinylcétone (X = COMe) réagit déjà à 25° dans l'acétonitrile, le chloroforme ou le méthanol pour donner l'adduit 8a. Compte tenu de la température de réaction, il s'agit probablement d'un produit cinétique. On constate que la polarité du solvant a peu d'influence sur la vitesse de réaction.

Les caractéristiques spectroscopiques des adduits 8 résumées dans le tableau I permettent de leur attribuer comme précédemment la structure spirannique.

TABLEAU I



8

N°	X	IR					RMN ^1H ✱		RMN ^{13}C ✱		
		C=C	N-H	CN	COOMe	X	=CH	COOMe	C_6	C_7	C_9
8a	$COCH_3$	1650	3280	2250	1760	1690	5,3	3,8	66,95	60,00	60,54
8b	CN	1650	3370	2230	1770	2250	5,4	3,8	68,42	40,40	61,57
8c	COOEt	1650	3380	2230	1760	1725	5,6	3,8	66,78	53,12	60,87

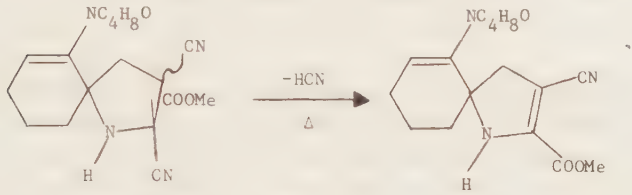
✱ Dans tous les cas, le solvant utilisé est $CDCl_3$

On peut remarquer que le proton ènaminique est peu blindé ce qui laisse supposer un azote morpholino ayant un caractère sp^2 trigonal atténué. D'autre part le déplacement chimique du carbone porteur de la fonction X diminue de la cétone au nitrile en passant par l'ester ; ceci est l'ordre normal des effets inductifs décroissants de ces groupes.

Cependant le sens d'orientation de la cycloaddition n'apparait pas dans l'examen des spectres des adduits 8, mais dans l'étude des produits de dégradation de l'adduit 8b :

- celui-ci s'hydrolyse comme le dérivé 2 en cétone 10 (IR : ν C=O à 1720cm^{-1}). Le passage de 8b à la cétone 10 se traduit en RMN ^{13}C par un effet β de 4,2ppm sur le déplacement chimique du carbone doublet CH(CN) ; l'effet γ dans un isomère hypothétique 11 par passage à

la cétone correspondante serait nul sur ce carbone.



11 12

- L'adduit 8b perd de l'acide cyanhydrique en conduisant au dérivé 9, et non pas au produit 12 attendu si l'on était parti de l'isomère 11. En effet, nous avions vu que l'adduit avec le dinitrile fumarique non isolé ayant un nitrile en α du carbone malonique C(CN)COOMe comme l'isomère 11 conduisait au dérivé 7 par perte d'acide cyanhydrique. La structure du dérivé 9 a été montrée par infra-rouge : absence de bande N-H, bandes C=C et C≡N faibles à 1650 et 1640cm^{-1} ; par RMN ^{13}C : carbone doublet CH(CN) à 39,9ppm.

Le sens d'orientation est donc celui que l'on attendait en considérant les facteurs électroniques pour l'adduit 8b (X=CN) ; ce sera à plus forte raison le cas pour les adduits 8a et 8c, car la densité de charge sur le carbone β de l'éthylénique engagé sera plus faible pour X=COMe et X=COOEt.

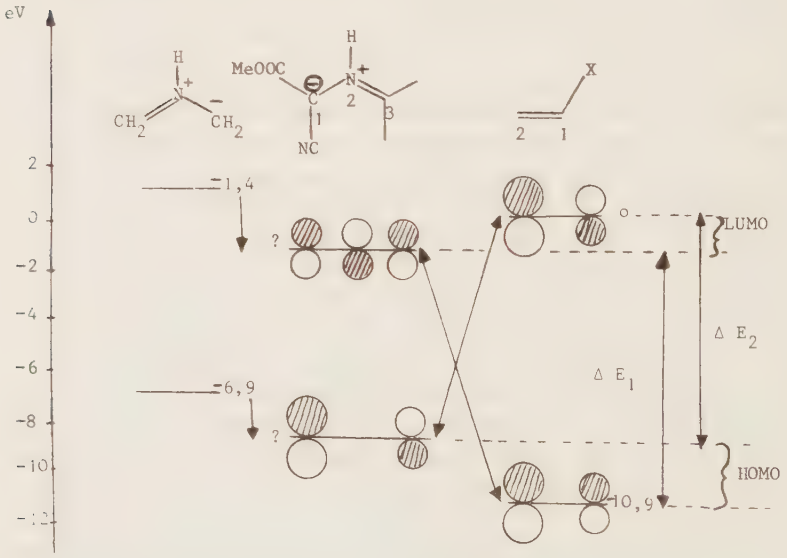
IV - INTERPRETATION DE LA REGIOSPECIFICITE

La stéréosélectivité, les effets de solvant négligeables sont des arguments en faveur d'un mécanisme concerté. Pour interpréter le sens d'orientation dans la formation des adduits 8, on considère actuellement pour une cycloaddition, l'influence de trois facteurs : électroniques, orbitalaires et stériques. Nous allons examiner tour à tour ces facteurs.

- Facteurs électroniques : le carbone malonique de l'ylure 1 a une densité de charge importante (le déplacement chimique de ce carbone en RMN ^{13}C est de 70,7ppm) ; la liaison se fera préférentiellement entre ce carbone et le carbone positif β de l'alcène en conduisant aux adduits 8; cette orientation est observée aussi avec les diazoalcanes pour lesquels

la différence de charge entre les extrémités du dipôle est très grande. Les effets coulombiens auront aussi une influence sur la vitesse de réaction dans le sens d'orientation observé ; les réactions des ylures avec les alcènes désactivés sont en général rapides.

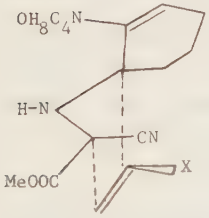
- Facteurs orbitalaires : il s'agit de discuter l'interaction entre les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile. La structure ylure possédant la symétrie C_{2V}, la régiosélectivité sera due à la disymétrie dans les orbitales frontières causée par les substituants. Des calculs ont été faits pour situer les niveaux d'énergie des orbitales frontières pour les dipolarophiles $\diagup\!\!=\!\!\diagdown^{X}$ et un ylure d'azométhine théorique $H_2C^{\ominus}-\overset{+}{N}H=CH_2$ (1,2,5). L'ylure 1 étudié est très conjugué ; nous allons donc avoir par rapport à l'ylure théorique précédent un rapprochement des niveaux d'énergie de l'HOMO et de la LUMO avec une stabilisation plus grande pour la LUMO. Nous situons approximativement les niveaux d'énergie des orbitales frontières de l'ylure 1 dans le schéma suivant :



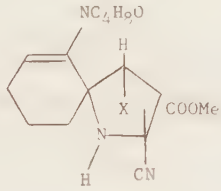
Il sera donc difficile de prévoir une interaction prépondérante (HOMO dipôle - LUMO dipolarophile ou HOMO dipolarophile - LUMO dipôle) puisque les différences d'énergie ΔE_1 et ΔE_2 peuvent devenir voisines.

Cependant, on peut remarquer que dans le cas d'une réaction contrôlée par l'HOMO du dipôle, ce qui est souvent le cas avec les alcènes désactivés, les coefficients atomiques les plus importants se trouvent sur C_1 dans le dipôle (carbone "anion") et sur C_2 du dipolarophile ; ceci favoriserait une addition dans le sens observé puisque l'une des liaisons se créé entre les atomes ayant les coefficients atomiques les plus élevés ; le transfert de charge principal se ferait du dipôle vers l'alcène (3).

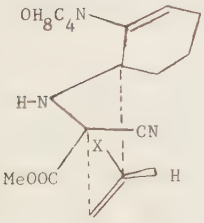
- Interactions secondaires : les effets d'interactions secondaires orbitalaires ou stériques vont intervenir au niveau de l'approche endo ou exo des dipolarophiles et déterminer la stéréochimie définitive des adduits 8a à 8c, et 5. N'ayant pas eu la possibilité de définir cette stéréochimie par des méthodes physiques ou chimiques, nous n'évoquerons que partiellement ce problème. Si l'approche du dipôle dans sa conformation préférentielle 1 et du dipolarophile $\overset{X}{=\!\!\!\diagup}$ se fait dans deux plans parallèles, deux états de transition 13 et 14 sont possibles conduisant aux isomères 15 et 16.



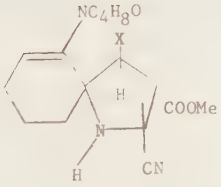
13



15



14



16

La transition 13 conduirait au produit thermodynamiquement le plus stable 15, mais dans la transition 16 nous pourrions avoir un effet endo orienteur par interaction entre les orbitales π du groupe X et les orbitales π de la liaison ènamine du dipôle conduisant au dérivé 16.

Des auteurs (4) ont étudié la stéréochimie de l'approche d'un ylure d'azométhine à diverses oléfines activées ; ils ont dans beaucoup de cas obtenu le produit thermodynamiquement le moins stable, donc le plus encombré par suite de l'importante interaction orbitalaire entre un phényle du dipôle et le groupe X.

Dans le cas de nos cycloadditions, les données expérimentales en notre possession sont encore insuffisantes pour une interprétation exhaustive.

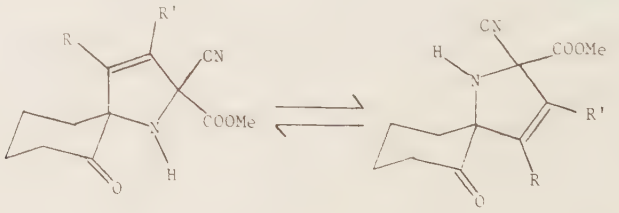
CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons décrit les propriétés intéressantes de dipôle-1,3 de l'ylure 1, qui ouvre la voie à la synthèse de nombreuses cyclohexanone-2-spiro-2'- pyrrolidines obtenues par hydrolyse des adduits.

Le sens de l'addition d'alcènes désactivés a été démontré et serait en accord avec une réaction contrôlée par l'HOMO du dipôle. D'autre part, un réarrangement original d'une cétone spirannique en pyrrol a été mis en évidence.

La grande réactivité de l'ylure 1 vis-à-vis des dipolarophiles devrait permettre à partir d'autres adduits d'étudier les interactions orbitalaires prépondérantes intervenant dans la réaction ; notamment l'étude du sens d'addition d'alcènes activés $\overset{C_2}{=\!\!/}$ devrait fournir des indications sur les valeurs relatives des coefficients atomiques de la LUMO du dipôle.

L'addition d'alcynes disymétriques suivie de l'hydrolyse conduirait à des cyclohexanone-2 spiro-2' pyrrolines-3' susceptibles de se transposer en pyrrols, et dont l'étude de l'inversion axiale équatoriale au niveau du carbone spiro serait intéressante.



PARTIE EXPERIMENTALE

1) Synthèse du spiranne 8a :

On laisse réagir à 25° pendant 3h, 2,77g d'ylure 1 (0,01 mole) et 1,05g de méthylvinylcétone (0,015 mole) dans 50cm^3 de chloroforme. Puis on évapore le solvant et on reprend avec un peu d'éther. On recueille 3,0g de spiranne 8a recristallisable dans un mélange chloroforme/heptane (Rendt 87% - F : 162°).

On procède de la même façon pour les autres adduits ; les conditions opératoires pour chacun d'eux sont indiquées dans le tableau II.

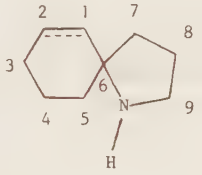
TABLEAU II

N°	Formule brute	F°	solvant ✱ xx	Rendt	Conditions opératoires		
					t°c	durée(h)	solvant
8a	$C_{18}H_{25}N_3O_4$	162	a	87	25	3	$CHCl_3$
8b	$C_{17}H_{22}N_4O_3$	135	a	90	reflux	8	C_6H_6
8c	$C_{19}H_{27}N_3O_5$	122	a	65	reflux	6	C_6H_6
2	$C_{20}H_{25}N_3O_7$	164	a	92	25	2	$CHCl_3$
5	$C_{18}H_{21}N_3O_6$	163	a	85	25	5	$CHCl_3$
7	$C_{17}H_{20}N_4O_5$	207	b	75	reflux	24	C_6H_6

✱ Solvant de cristallisation a) $CHCl_3$/heptane b) CH_3OH/H_2O.

Caractéristiques spectroscopiques des adduits ne figurant pas au tableau I.

. La numérotation des carbones en RMN ^{13}C des spirannes est la même que pour les adduits 8.



Adduit 2 : IR (cm^{-1}) : N-H à 3350, COOMe à 1760, 1730 et 1720
C=C à 1640 et 1650, CN à 2250

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : COOMe (9H, 3s, 3,75-3,85) ; $O(CH_2)_2$ (4H, t,3,6)
$N(CH_2)_2$ (4H, t, 2,1) ; NH (1H, s, 3,6)
$=CH$ (1H, t, 5,25) ; $2CH_2$ (4H, m, 1,8) ;
CH_2 (2H, t, 2,7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : C_7 et C_8 (154,8 et 145,3, 2s) ; C_1 (130,6,s) ;
C_2 (116,1, d) ; C_6 (74,5, s) ; C_9 (67,0, s) ;
COO (166,4 , 163,6, 160,8, 3s) ; CN (117,4, s).

Adduit 5 : IR (cm^{-1}) : CO-O-CO à 1860 et 1840, COOMe à 1780, = à 1650
N-H à 3280, CN à 2230

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : H-C= (1H, t, 5,6) ; COOMe (3H, s, 3,9)
N-H (1H, s, 2,7) ; $O(CH_2)_2$ (4H, t, 3,6) ;
HC-C-H (2H, 2d, 3,35 et 4,05, J = 9Hz)
$N(CH_2)_2$ (4H, t, 2,1) ; $3CH_2$ (6H, massif, 1,8-2,2)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : CO-O-CO (168,6 et 168,3, 2s) COO (164,9, s)
C_1 (146,1, s); C_2 (122,3, d) ; CN (119,7, s) ;
C_6 (72,8, s) ; C_7 et C_8 (55,5 et 54,1, 2s) ;
C_9 (63,3, s).

Spiranne 7 : IR (cm^{-1}) : N-H à 3350, CN à 2275 et 2220,
C=C à 1640 et 1610, C=O à 1750.

RMN ^1H (DMSO) : N-H (1H, s, 8,05) ; =CH (1H, t, 5,4) ;
COOMe (3H, s, 3,75) ; $O(CH_2)_2$ (4H, t, 3,5) ;
CHCN (1H, s, 5;05) ; $5CH_2$ (10H, massif, 1,7-3)

RMN ^{13}C (DMSO) : COO (158,4, s) ; C_9 et C_1 (148,9 et 145,5,2s)
C_2 (118, d) ; 2CN (116,5 et 116,2, 2s) C_8 (76,2,s)
C_6 (66,8, s) ; C_7 (41,3, d).

2) Hydrolyse des adduits en cétones :

Cétone 3

On chauffe 4,19g d'adduit 2 (0,01 mole) dans $50cm^3$ de H_2SO_4 2N à 60° pendant 15mn au bain-marie. Puis on neutralise à froid avec $NaHCO_3$; on sépare la phase aqueuse et on reprend la masse pâteuse avec un peu de méthanol. Il cristallise alors 2,9g de cétone 3 (Rendt 83% - F : 128° (CH_3OH/H_2O).

Cétone 3 ($C_{16}H_{18}N_2O_7$)

IR (cm^{-1}) : N-H à 3400, C=O à 1755, 1725 et 1710, = à 1660

RMN ^1H ($CDCl_3$) : COOMe (9H, 3s, 3,75-3,85), NH (1H, s, 3,8)
$2CH_2$ (4H, massif, 2,6) ; $2CH_2$ (4H, massif, 1,8)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : C_1 (205,8, s) ; COO (165,9, 164,2,160,7,3s)
C_7 et C_8 (148,5, 131,3, 2s) ; CN (116,8, s) ;
C_6 (81,1, s) ; C_9 (67,5, s).

On applique le même mode opératoire pour la synthèse de la cétone 10 en utilisant HClN.

Cétone 10 ($C_{13}H_{15}N_3O_3$) : Rendt 78% - F : 152° (CH_3OH/H_2O)

IR (cm^{-1}) : C=O à 1720, N-H à 3350, COOMe à 1770, CN à 2250 et 2220

RMN ^1H (DMSO) : COOMe (3H, s, 3,8) ; N-H (1H, s, 5,0) ; $3CH_2$ (6H, massif, 1,7-1,9) ; $2CH_2$ et CH (5H, massif, 2,3-3,6)

RMN ^{13}C (acétone D_6) : C_1 (207,0, s) ; CN(119,9 et 118,4, 2s) COO (168,7, s) ; C_6 (75,3, s) ; C_9 (61,8, s) ; C_7 (36,2, d) ; C_2, C_5 et C_8 (40,8, 40, 39, 8, 3t).

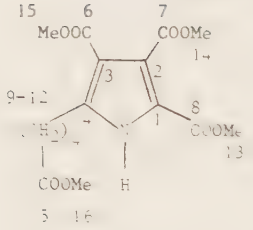
3) Synthèse du pyrrol 4

On chauffe à reflux 3,5g (0,01 mole) de cétone 3, 50cm^3 de méthanol et 0,7g d'acide phosphorique 85% (20%) pendant 3h. On évapore le solvant et on recueille 3,0g de pyrrol.

Pyrrol 4 ($C_{16}H_{21}NO_8$) Rendt 89% - F : 102° (CH_3OH/H_2O)

IR (cm^{-1}) : N-H à 3300, = à 1580, COOMe à 1750, 1725,1690.

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 4COOMe (12H, 4s, 3,7, 3,75, 3,85, 3,6) N-H (1H, s, 10,2) ; CH_2 (2H, t, 2,9) ; CH_2 (2H, t, 2,3) ; $2CH_2$ (4H, m, 1,65).



RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : C_5 (174,2, s) ; C_6-C_8 (166,3, 163,6 et 160,5, 3s) C_4 (143,2, s) ; C_1-C_3 (124,4, 118,2 et 111,7,3s) C_9-C_{12} (52,7, 52,3, 51,7, 51,5, 4q) C_{13}-C_{16} (33,5, 28,5, 26,7, 24,1, 4t).

4) Synthèse de l'imine 9 :

On chauffe à reflux dans le benzène pendant 48h 1,15g (0,005 mole) d'adduit 8b. Puis on évapore le solvant et on reprend avec un peu d'éther. Il cristallise 1,25g d'imine 9.

Imine 9 ($C_{16}H_{21}N_3O_3$) - Rendt 82% - F : 103° ($CHCl_3$/heptane)

IR (cm^{-1}) : C=O à 1750, C≡N à 2250,
C=N et C=C à 1650 et 1640

RMN ($CDCl_3$) : (1H, s, 5,6), COOMe (3H, s, 3,8),
$O(CH_2)_2$ (4H, t, 3,5) $3CH_3$ (6H, massif, 1,6-2,5),
7H (massif, 2,5-3,4)

BIBLIOGRAPHIE

1) K.N. HOUK, J. SIMS, R.E. DUKE, R.W. STROZIER, J.K. GEORGE, J. am. Chem. Soc., 95, 7287 (1973)

2) K.N. HOUK, J. SIMS, C.R. WATTS, L.J. LUSKUS, J. am. Chem. Soc., 95, 7301 (1973)

3) J. BASTIDE, N. El GHANDOUR, O. HENRI-ROUSSEAU, Bull. Soc. Chim. 1973 p. 2290

4) F. TEXIER, R. CARRIE, Bull. Soc. Chim., 1974 p. 310

5) K.N. HOUK, J. am. Chem. Soc., 94, 8953 (1972)

=-=-=-=-=-=-=-=-=

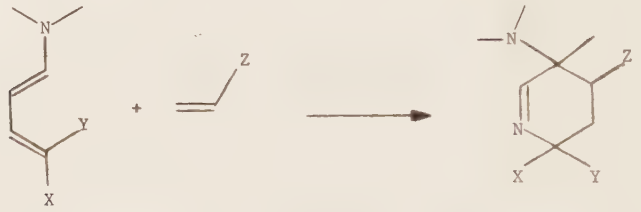
CHAPITRE V

AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3

EXEMPLES D'ATTAQUE ELECTROPHILE DES AMINO-4 AZA-2 DIENES-1,3.

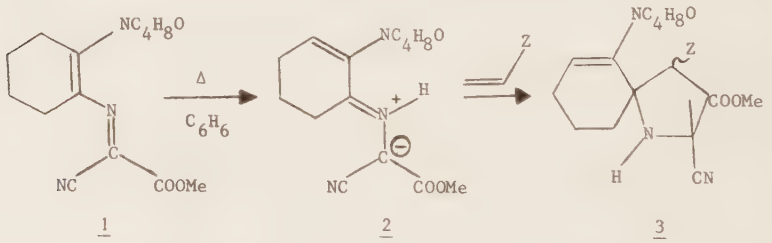
INTRODUCTION

Notre intention initiale était d'étudier le caractère diénique des amino-4 aza-2 diènes-1,3 qui devait conduire à des pyridines polyfonctionnelles suivant le schéma :



X, Y = CN, COOR.

En fait, l'aza-2 diène 1 ne réagit pas avec des diènophiles au reflux du benzène. L'adduit 3 isolé est en réalité un produit de réaction de l'isomère 2 formé à partir de l'aza-2 diène 1.



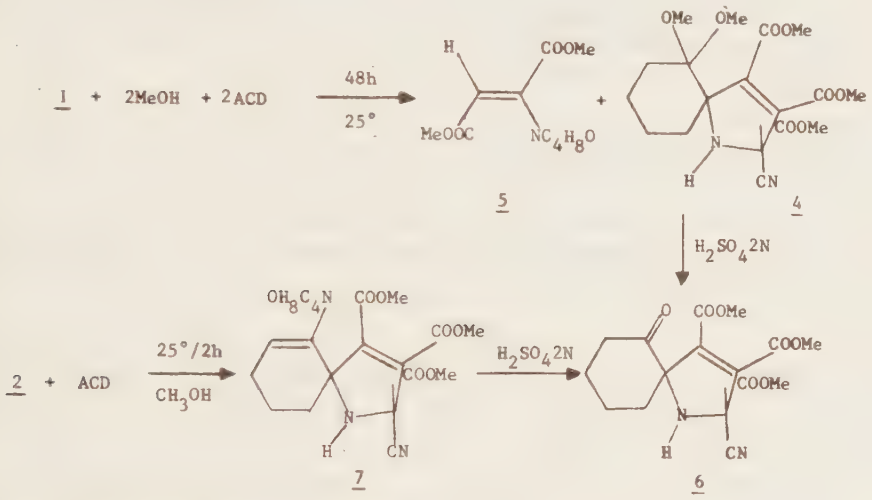
1 2 3

Par contre, dans un milieu polaire (MeOH), il y a réaction entre l'aza-2 diène 1 et l'acétylène dicarboxylate de méthyle. Le mécanisme de cette réaction est vraisemblablement totalement différent de celui de la cycloaddition précédemment décrite.

I - ACTION DE L'ACETYLENE DICARBOXYLATE DE METHYLE SUR L'AZA-2 DIENE 1

L'aza-2 diène 1 réagit avec l'acétylène dicarboxylate dans le méthanol à 25° pour conduire à un acétal spirannique 4 accompagné de l'ènaminoester 5 connu. Ces deux produits ne peuvent être séparés que par

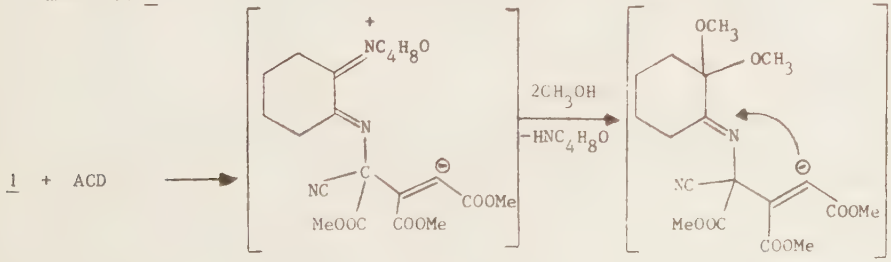
chromatographie préparative en couches minces ; compte tenu de l'obtention de ces deux dérivés, la stoechiométrie s'écrit de la manière suivante :



ACD : acétylène dicarboxylate de méthyle.

La structure de l'acétal 4 a été établie par corrélation avec la cétone 6 décrite au chapitre précédent.

On peut donc exclure une cycloaddition concertée aussi bien sur l'aza-2 diène 1 que sur l'isomère 2. En effet, l'aza-2 diène 1 ne s'isomérise pas à 25° dans le méthanol, et l'adduit 7 stable dans le méthanol à 25° ne devrait pas conduire à un acétal 4. Il faut donc chercher un autre mécanisme qui pourrait être une addition nucléophile du carbone 1 malonique de l'aza-2 diène 1 sur l'acétylène dicarboxylate avec formation de l'intermédiaire 8.

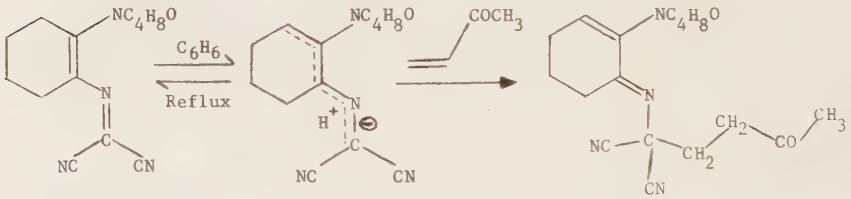


Celui-ci subirait alors une alcoolyse au niveau de la liaison immonium, et la cyclisation interviendrait sur la liaison azométhine (intermédiaire 9.)

Il s'agirait donc d'une cycloaddition en plusieurs étapes via un intermédiaire ionique 8. Le schéma réactionnel est compatible avec la nécessité d'un solvant polaire.

II - ADDITION DE METHYLVINYLCETONE SUR L'AZA-2 DIENE 10

Une réaction analogue sur le carbone malonique de l'aza-2 diène 10 est observée avec la méthylvinylcétone dans le benzène à reflux ; elle conduit à l'imine αβ insaturée 11.



10 12 11

La structure non cyclique du dérivé 11 est confirmée en RMN ^{13}C par la présence de cinq carbones méthylènes triplets. En RMN ^{1}H on observe un proton vinylique triplet à 5,75ppm.

Le produit réactionnel s'explique par une déprotonation de l'aza-2 diène 10 ; celle-ci avait déjà été constatée sur le nitrile ester 1 dans les mêmes conditions ; l'anion formé 12 s'additionnerait par son carbone malonique sur la double liaison désactivée (réaction de MICHAEL).

CONCLUSION

Il se confirme donc que les aza-2 diènes cyclohéxéniques 1 ou 10 sont de mauvais partenaires pour une réaction de Diels-Alder, la raison étant

vraisemblablement l'impossibilité stérique d'avoir une conformation s-cis nécessaire à la cycloaddition 2 + 4. Par contre, les deux exemples étudiés montrent un nouveau type de réactivité des aza-2 diènes, respectivement de leurs anions vis-à-vis d'agents électrophiles. C'est le carbone malonique qui est le centre nucléophile réagissant avec des alcènes ou des alcynes désactivées.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Synthèse de l'acétal 4 :

A 0,56g d'aza-2 diène 1 (0,002 mole) en suspension dans 25cm^3 de méthanol, on ajoute 0,58g (0,004 mole) d'acétylène dicarboxylate de méthyle à 25°. On laisse sous agitation 48h à 25° ; puis on évapore le solvant et on sépare sur chromatographie en couches minces (solvant $CHCl_3/CH_3COOEt$/ n heptane 1/1/1) 0,64g d'acétal 4 pur et 0,36g d'ènaminoester 5.

Acétal 4 - Rendt 79% - F : 135° (ligroine/$CHCl_3$).

L'analyse C,H,N est conforme à la formule brute $C_{18}H_{24}N_2O_8$

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : N-H à 3320, COOMe entre 1740 et 1770, C=C à 1660

RMN ($CDCl_3$, δ en ppm) : $4CH_2$ (8H, massif de 1,3-2,2)
3COOMe (9H, 3s, 3,8, 3,9, 3,95)
$2OCH_3$ (6H, 2s, 3,2 et 3,3) N-H (1H, s, 3,3).

2) Hydrolyse de l'acétal 4 :

On chauffe à reflux 0,2g d'acétal 4 (0,005 mole) dans 10cm^3 de méthanol et 2cm^3 d'acide sulfurique 2N pendant 1/4h. Après évaporation lente du méthanol sur le bain-marie, il cristallise la cétone 6 (F : 126° - $CHCl_3$/heptane).

3) Synthèse de l'imine 11 :

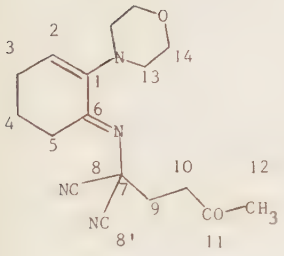
On chauffe à reflux dans le benzène pendant 24h 1,22g (0,005 mole) d'aza-2 diène 10 et 1g de méthylvinylcétone en excès (0,0014 mole). Après évaporation du solvant on reprend avec un mélange ligroine légère/éther ; il cristallise 1,1g d'imine 11. Rendt 70% - F : 111° ($CHCl_3$/n heptane).

L'analyse C, H, N est conforme à 1% près pour la formule brute $C_{17}H_{22}N_4O_2$

Imine 11 : IR (KBr, ν en cm^{-1}) : C≡N à 2250 et 2230, C=O à 1720, C=C et C=N à 1610 et 1590.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, δ en ppm) : =CH (1H, t, 5,75), OCH_2 (4H, t, 3,7), 17H massif 1,7-2,7ppm

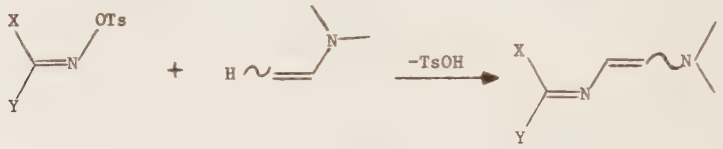
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ en ppm) : C_{11} (204,7, s), C_1 (174,96, s), C_6 (146,77, s), C_2 (124,61, d), $C_{8,8'}$ (114,02, s), C_{14} (66,98, t), C_{13} (51,38, t), C_7 (49,64, s), C_{10} ou C_9 (38,08, t) et (36,10, t), C_{12} (30,11, q), C_5 ou C_3 (31,02,t) et (25,15, t) ; C_4 (21,86, t).



CONCLUSION

Nous résumons ici les principaux résultats obtenus au cours de cette étude ainsi que les points qui mériteraient une étude plus approfondie.

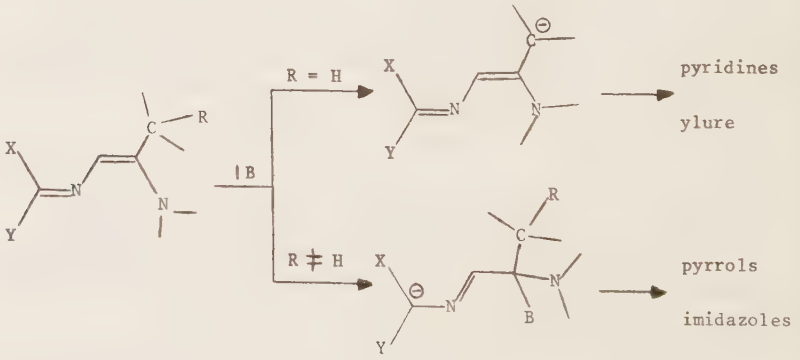
1) Synthèse originale d'amino-4 aza-2 diènes-1,3 par substitution d'un atome d'azote sp^2, au cours de la réaction des ènamines sur des dérivés isonitrosomaloniques tosylés.



X, Y = CN, COOR

L'examen de nombreux dérivés a permis de montrer la stabilité configurationnelle de la liaison azométhine C_1-N, la rotation rapide de la liaison C_3-C_4 et la rotation restreinte au niveau de la liaison C_4-N avec des barrières d'énergie supérieures à 13Kcal/mole.

2) L'action des nucléophiles est résumée dans le schéma suivant :



Deux sites électrophiles sont mis en évidence :

- l'hydrogène d'un groupe alkyl en 4 des aza-2 diènes est labile ; par déprotonation, nous avons obtenu soit des anions stables, soit un isomère du type ylure d'azométhine, soit des pyridines polyfonctionnelles par cyclisation de l'anion non isolé.

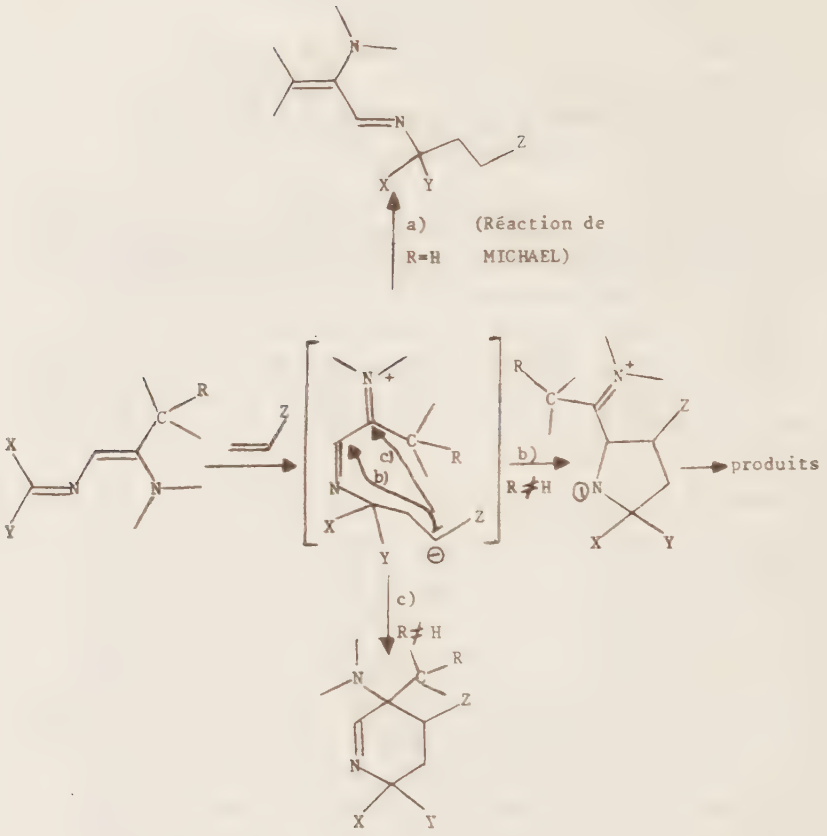
- dans les autres cas, le nucléophile s'additionne en 4 pour donner des anions stables (action de l'ion cyanure), ou bien ces derniers évoluent en éliminant la fonction amino de l'aza-2 diène avec cyclisation en imidazoles (cas deshydrazines), ou sans cyclisation (ion hydroxyle). L'anion formé peut aussi se cycliser sans éliminer le groupe amino, en pyrrols par exemple (cas de l'ion cyanure). L'action de l'hydrazine ou de l'hydroxylamine, ainsi que l'hydrolyse des aza-2 diènes en α dicétones ont montré qu'ils étaient des dérivés α dicarbonylés potentiels.

3) L'isomérisation d'un aza-2 diène nitrile ester cyclohéxénique a permis d'accéder à un ylure d'azométhine linéaire stabilisé par liaison hydrogène intramoléculaire.

4) Les propriétés intéressantes de dipôle-1,3 de cet ylure ont permis la synthèse de morpholino-2 cyclohéxène-2 spiro-2'pyrrolidines ou pyrrolines 3'. La réaction est stéréosélective et semble confirmer un mécanisme concerté. Nous avons aussi mis en évidence pour une cyclohexanone-2 spiro-2' pyrroline-3' un réarrangement en pyrrol. Le sens d'addition d'alcènes désactivés a été montré ; c'est celui pour lequel les facteurs électroniques sont prépondérants. Cependant l'intervention des facteurs orbitalaires, et l'approche dipôle-dipolarophile demanderaient une étude plus poussée.

5) Enfin deux attaques électrophiles sur le carbone malonique des aza-2 diènes-1,3 ont ouvert de nouvelles possibilités de synthèse.

En particulier l'action d'alcènes désactivés conduit à un intermédiaire ionique qui peut évoluer de trois manières différentes suivant le schéma :



Les voies a) et b) ont été observées. Pour la voie c) des études préliminaires faites sur des aza-2 diènes acycliques permettent de penser qu'une telle réaction est possible, mais nous ne disposons pas d'éléments suffisants pour confirmer cette possibilité.

D'autres électrophiles comme les aldéhydes, l'iodure de méthyle devraient pouvoir réagir avec les amino-4 aza-2 diènes-1,3.

Pour conclure, nous ne pouvions mettre sous silence l'aide considérable de la spectrométrie de RMN ^{13}C qui nous a permis d'élucider quelques structures particulièrement délicates.

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		
CHAPITRE I.	: Synthèse et structure d'amino-4 aza-2 diènes-1,3.	
	1. Introduction	1
	2. Synthèse d'aza-2 diènes-1,3. Conditions opératoires. Limites de la réaction. Mécanisme.	3
	3. Configuration (Conformation)	6
	4. Propriétés physiques	11
	5. Partie expérimentale	14
	6. Bibliographie	17
CHAPITRE II.	: Action des nucléophiles sur les amino-4 aza-2 diènes-1,3.	
	1. Introduction	19
	2. Déprotonation et réaction des anions	20
	3. Réactions d'addition-élimination	23
	4. Conclusion	32
	5. Partie expérimentale	34
	6. Bibliographie	40
CHAPITRE III.	: Synthèse d'un ylure d'azométhine.	
	1. Introduction	42
	2. Possibilités structurales	43
	3. Propriétés physiques et spectrales	44
	4. Propriétés chimiques	47
	5. Partie expérimentale	50
	6. Bibliographie	52

Pages

CHAPITRE IV. : Cycloaddition dipôlaire-1,3 sur un ylure d'azométhine linéaire stable

1. Introduction 54

2. Action de l'acétylène dicarboxylate de méthyle 54

3. Addition d'alcènes symétriques 56

4. Addition d'alcènes disymétriques 57

5. Interprétation de la régiospécificité 59

6. Conclusion 62

7. Partie expérimentale 63

8. Bibliographie 68

CHAPITRE V. : Exemples d'attaque électrophile des amino-4 aza-2 diènes-1,3

1. Introduction 70

2. Action de l'acétylène dicarboxylate de méthyle 71

3. Addition de méthylvinylcétone 72

4. Conclusion 73

5. Partie expérimentale 74

CONCLUSION 76

n° d'ordre : 22

n° d'enregistrement CNRS : A.O. 10813

Vu le Président du Jury
Mulhouse, le 29 novembre 1974

J. STREITH

Vu et permis d'imprimer
Mulhouse, le 29 novembre 1974
Le Président du C.U.H.R.

P. TAGLANG